

Année 1954

T H E S E

^{N°}
627

Pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat)

par

Josette B R U G E R O L L E

Née le 24 Mai 1929 à la Rochelle (Charente Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le :

E s s a i D' I N D I V I D U A L I S A T I O N
D E S

P R E P A R A T I O N S D E C U R A R E A C T U E L L E M E N T E M P L O Y E E S E N
C L I N I Q U E C H I R U R G I C A L E

P R E S I D E N T : Monsieur le Professeur MOULONGUET

Editions A.G.E.M.P.

1875

1000

12

18

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : BRUGEROLLE

Prénom : Josette

Date de la Soutenance :

N° d'ordre :

1 -

BRUGEROLLE Josette
Essai d'individualisation
des préparations de
curare actuellement em-
ployées en Clinique
Chirurgicale
PARIS Dact. in 4° 74 p.
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

2 -

BRUGEROLLE Josette
Essai d'individualisation
des préparations de
curare actuellement em-
ployées en Clinique
Chirurgicale
PARIS Dact. in 4° 74 p.
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

3 -

BRUGEROLLE Josette
Essai d'individualisation
des préparations de
curare actuellement em-
ployées en Clinique
Chirurgicale
PARIS Dact. in 4° 74 p.
Thèse Méd. PARIS 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

4 -

BRUGEROLLE Josette
Essai d'individualisation
des préparations de
curare actuellement em-
ployées en Clinique
Chirurgicale
PARIS Dact. in 4° 74 p.
Thèse Méd. PARIS 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

Année 1954

N°

T H E S E

Pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat)

par

Josette B R U G E R O L L E

Née le 24 Mai 1929 à La Rochelle (Charente Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le :

E s s a i D' I N D I V I D U A L I S A T I O N
D E S

P R E P A R A T I O N S D E C U R A R E A C T U E L L E M E N T E M P L O Y E E S E N

C L I N I Q U E C H I R U R G I C A L E

P R E S I D E N T : Monsieur le Professeur MOULONGUET

Editions A.G.E.M.P.

DOYEN HONORAIRE

M. BAUDOUTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BAUDOUIN, BRINDLAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHEVASSU
CHIRAY, CIERC, DELIBT, GOUGEROT (H.), GUILLAIN, HARVIER,
LAUERY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER,
MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON, OLIVIER, (E.), OMBREDANNE,
SANNIE, SEZARY, TANON.

D O Y E N Léon BINET
(membre e l'Institut)

A S S E S S E U R..... Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

ANATOMIE.....	CORDIER G.
Anatomie pathologique.....	DELARUE A.
Bactériologie... ..	GASTINEL P.
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports.....	CHAILLEY-BERT P.
Biologie médicale	VLRNE J.
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN R.
Carcinologie	OBERLING C.
Chimie médicale	POIONOVSKI M.
(Hôtel-Dieu	BROCK
Cliniques (Broussais	DE GAUDART D'ALLAI-
Chirurgicales (SALPETRIERE	MONDOR H. (NES
(COCHIN	QUENU
Clinique Chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE
Clinique de cardiologie	DONZELOT E.

Clinique de Chirurgie infantile et Ortopédie.	FEVRE M.
Clinique de Chirurgie Pleuro-pulmonaire.....	MONOD R.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD E.
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT DUTAILLIS D.
Clinique de Puériculture	LELONG M.
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	DEGOS R.
Clinique des Maladies du Sang	CHEVALLIER P.
Clinique des Maladies du Système Nerveux ...	ALAJOUANINE T.
Clinique des Maladies d'Enfant	DEBRE R.
Clinique des Maladies Infectieuses	MOLLARET P.
Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale .	DELAY J.
Clinique du Diabète sucré et des Maladies de la nutrition	BOULIN R.
Clinique Gynécologique	FUNCK BRENTANO P.
(Hôtel (Dieu	BENARD H.
Cliniques Médicales... (Bichat	LAROCHE G.
(Cochin	MOREAU R.
(Broussais	DE GENNES L.
Clinique Médicale d'Hydro-climatologie Thérapeutique	JUSTIN-BESANCON L.
Clinique Médicale Propédeutique	PASTEUR VALIERY RADOT L.
(Tarnier	LANTUEJOUL P.
Cliniques Obstétricales (Baudeloque	LEVY SOLAL E.
(PORT-Royal	LACOMME M.
Clinique Ophtalmologique	VELTER E.
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	AUBIN A.
Clinique Physio-Pathologique des Problèmes Alimentaires (Chaire à titre personnel) ...	RICHET C.
Clinique Psychiatrique Infantile.....	HEUYER C.
Clinique Rhumatologique et sociale	COSTE F.
Clinique Stomatologique	DECHAUME M.
Clinique Thérapeutique Chirurgicale	SENEQUE J.
Clinique Thérapeutique Médicale	LEMAIRE A.
Clinique Urologique	FEY B.
Embryologie	GIROUD A.
Génétique	LAMY M.
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie ..	MOUQUIN M.
Histologie	CHAMPY C.
Hygiène et Clinique de la Première Enfance ..	CATHALA J.
Hygiène et Médecine Préventive.....	JOANNON C.
Médecine du Travail	DESOILLE H.
Médecine Légale	PLEDELEVRE R.
Parasitologie et Histoire Naturelle Médicale.	GALLIARD H.
Pathologie Chirurgicale	N.....
Pathologie Exotique	LAVIER G.
Pathologie Expérimentale et Comparée	LENEGRE
Pathologie Médicale	BARIETY M.
Pathologie et Thérapeutique Générales	N.....
Pharmacologie et Matière Médicale	HAZARD R.
Physico-chimie Médicale (chaire à titre personnel)..	DOGNON A.

Physiologie	BINET L.
Physique Médicale	STROHL A.
Radiologie Médicale	DESGREZ H.
Technique Chirurgicale	MOULONGUET P.
Thérapeutique	TURPIN R.

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES & AGREGES

MM.

Anatomie	LEBEYRE J. DEIMAS A.
Anatomie Pathologique	(N..... (GAUTHIER VILIARS (Mile P.) Pr. s. ch. (BUSSER F. (GOUYGOU C.
Bactériologie	(FASQUELLE R. (NEVOT A.
Biologie Médicale	BOURLIERE
Chimie Médicale	(ETTORI J. Pr. s. ch. (JAYLE M.F.) Pr.s.ch. (SchAPIRA
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT
Histologie	(COUJARD R. (BULLIARD H(s. ch) (N....
Hydrologie	DEBRAY C.
Hygiène	(BOYER J. (DEPARIS M.
Médecine Légale du Travail	(DEROBERT L. (GAULTIER M. (HADENGUE A.
Neurochirurgie	DAVID M.

Neurologie	SEZE (S. de)
	(GRASSET J.
	(LEPAGE F.
	(MAYER M.
Obstétrique.....	(MERGER R.
	(MORIN P.
	(RAVINA J.
	(VANRANGOT J.
Ophtalmologie	(OFFRET G.
	(DESVIGNES P.
Orthopédie	JUDET R.
	(HALPHEN E(s. ch)
Oto-Rhino-Laryngologie	(AUBRY M.
	(MADURO R.
Parasitologie	(BRUMPT I.
	(CHABAUD A.
	(ABOULKER P.
Pathologie Chirurgicale.....	(BAUMANN J.
	(GOSSET J.
	(HUGUIER J.
	(LAURENCE G.
	(LEGER L.
	(LORTAT JACOB J.
Pathologie Chirurgicale	(OLIVIER CL.
	(PADADOVANI P.
	(POILLEUX M.
	(ROUX M.
	(RUDLER J.-C.
	(VERNE J.-M.
Pathologie Expérimentale.....	MERKLEN P.
	(JOSEPH R.
Pédiatrie	(LAPLANE R.
	(MARIE J.
	(BERNARD J.
	(BOUDIN G.
	(CASTAIGNE P.
	(CONTE M.
	(DECOURT J.
	(DOMART A.
	(DREYFUS Gilbert
	(FAUVERT F.
Pathologie Médicale.....	(HAMBURGER J.
	(KOURISKY R.
	(LAMOTTE M.
	(LAROCHE C.

(MILLIEZ P.
(PEQUIGNOT H.
(PERRAULT M.
(RAMBERT P.
(THILFFRY St
(TURIAF J.

Pharmacologie(-LEVY(Melle J.)
(Pr. s. ch.-
(-CHEYMOL JH.
(Pr. s; ch.-

Physiologie(-BARGETON D.
(Pr. s. ch.-
(PARROT J.L.

Physique Médicale(-DJOURNO A.
(Pr. s. ch.-
(GOUJEROT L.

Pneumo-Phtisiologie(KREIS B.

Psychiatrie BARUK H.

Psychiatrie Infantile MICHAUX L.

Stomatologie(CERNEA P.
(CHAPUT(Mme A;)

Thérapeutique PERRAULT

chargé de l'enseignement

Urologie KUSS R.

A Monsieur le Professeur MOULONGUET,
Professeur de la chaire de Technique Chirurgicale,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Membre de l'Académie de Médecine,

qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse,
en témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur MERLE d'AUBIGNE,
Professeur de Clinique Chirurgicale Orthopédique et
Réparatrice à la Faculté de Médecine de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

C'est dans son service que nous avons pu
profiter de l'enseignement de l'anesthésie et de la
réanimation ;

qu'il nous soit permis de lui exprimer ici
notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur FONTAINE,
Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg,
Professeur de Clinique Chirurgicale,
Officier de la Légion d'Honneur,
Membre non résident de l'Académie de Chirurgie,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine,

en témoignage de notre respectueuse
considération et de nos sentiments dévoués.

A notre Maître, le Docteur KERN,
Assistant d'anesthésiologie des Hôpitaux,

dont l'enseignement nous fut si précieux
et qui nous a inspiré le sujet de ce travail.

Nous lui renouvelons ici l'assurance de
notre vive et respectueuse reconnaissance.

I N T R O D U C T I O N

La première introduction dans la pratique anesthésique du curare naturel, dont les propriétés myorésolvantes avaient été utilisées dès 1940 par ELLIOTT pour prévenir les contractures musculaires sous électro-choc, est due à GRIFFITH (1942).

En France, c'est en 1946, à l'hôpital FOCH, dans le service du Professeur MERLE d'AUBIGNE, que le curare fut expérimenté pour la première fois en clinique chirurgicale par le Docteur KERN. L'emploi du curare fut suivi de la mise au point de la technique associant le pentothal et le curare, une des plus utilisées de l'anesthésie moderne.

Depuis lors, de nouveaux curarisants ont été découverts, leur utilisation en clinique va de pair avec les progrès constants de la technique anesthésique et de la pharmacologie.

Ces produits n'ont de commun, ou presque, qu'une

seule propriété : celle de provoquer le relâchement musculaire. Ils sont très différents, en effet, de par leur origine , leur structure chimique, leur mode d'action et leurs effets secondaires.

L'ensemble de ces facteurs qui différencient les curarisants les uns des autres est si important qu'il permet parfaitement de les individualiser et d'assigner ainsi à chacun d'eux la place et l'indication qui lui est particulière.

Ce serait donc une erreur fondamentale que d'user de ces nombreux curarisants sans discrimination; cette façon de procéder étant non seulement illogique, mais pouvant être dangereuse . L'emploi judicieux de la curarisation présuppose une parfaite connaissance des propriétés particulières de chaque préparation ; la pose correcte de l'indication de tel ou tel curarisant en découlera automatiquement.

Ayant travaillé à la clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice de Cochin, dirigée par le Professeur MERLE d'AUBIGNE, où nous avons préparé le diplôme d'anesthésie, pendant une année, sous la direction du Docteur KERN, nous avons eu l'occasion de nous familiariser avec l'emploi de toute la gamme des curarisants qui présentent un intérêt clinique. Dans ce travail, nous essaierons de confronter les données théoriques sur l'emploi de ces produits avec les résultats obtenus lors de leur emploi clinique et de dresser un tableau indicatif de leurs indications respectives.

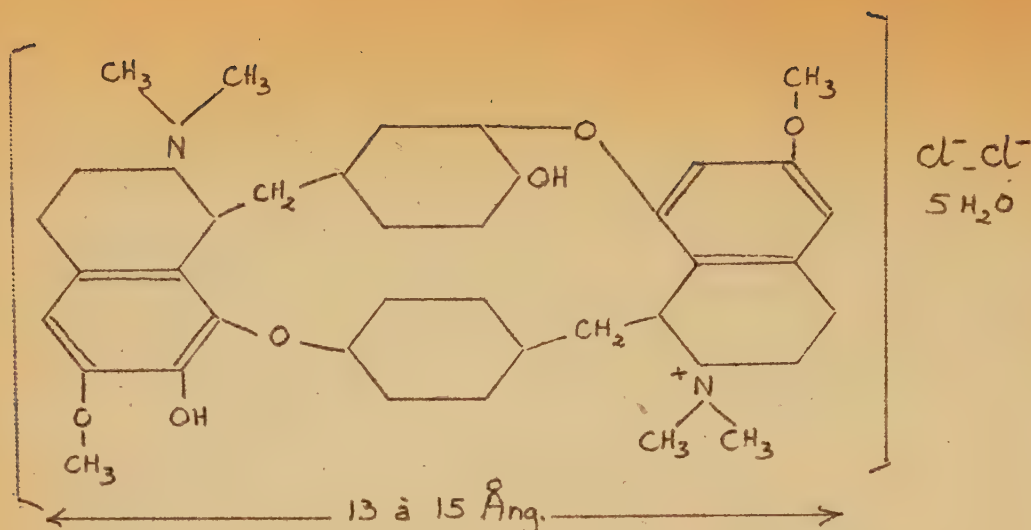
ORIGINE
ET
STRUCTURE CHIMIQUE

Nous verrons successivement les curares naturels et leurs dérivés et les curares de synthèse proprement dits.

Les curares naturels

Le premier en date et le plus utilisé encore actuellement fut obtenu par MAC INTYRE en 1938 à partir du chondodendron tomentosum sous la forme d'un extrait total purifié dont le principe actif est la Dtubocurarine. La Dtubocurarine est un alcaloïde qui est obtenu actuellement à l'état pur et cristallisé et que l'on utilise généralement sous cette forme en solution aqueuse isotonique.

Sa formule chimique, mise au point par KING, répond au schéma ci-après.

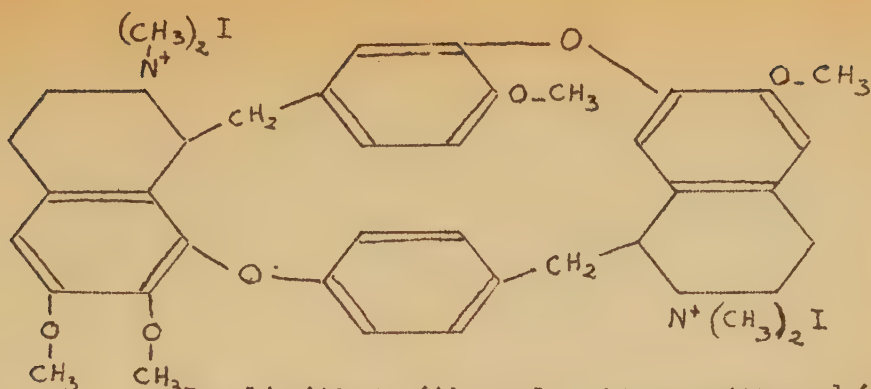


L'extension des indications de la curarisation a provoqué de nouvelles recherches, dans le but d'obtenir des curarisants ayant une action élective sur la plaque neuromusculaire, sans effets secondaires ; ou encore des produits plus facilement contrôlables dans la durée et l'intensité de leur action. C'est ainsi que certaines modifications chimiques ont été apportées au curare naturel.

La méthylation de la D-tubocurarine a conduit au bi-iodure diméthyl-éther de D-tubocurarine ou Métubine (KING ; STOELTING ; GRAF ; VILRA). La formule de ce curarisant diffère de la D-tubocurarine par la méthylation de deux fonctions... phénol et le remplacement du chlore par l'iode. Cette transformation renforce l'action de la D-tubocurarine et, théoriquement, diminuerait ses propriétés histaminogènes.

La Métubine, présentée sous forme d'une poudre blanche cristallisée est utilisée en solution aqueuse isotonique.

Sa formule est la suivante :

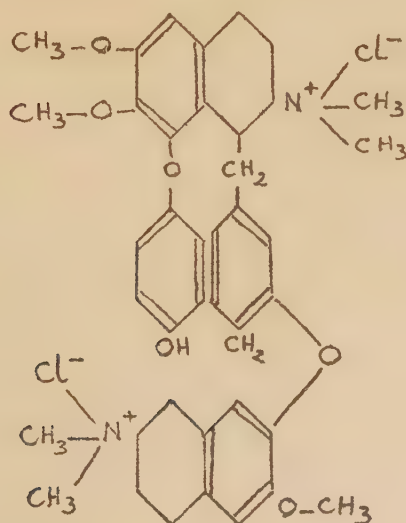


La diméthyl éther de chlorométhyl bébéérine ou Auxopéran a été étudiée, à la suite des travaux de SCHEITZ et FAITIS et KING, par BRAZIL-DUTCHER, MARSH, DAVID et PELLETIER.

La bébéérine est l'alcaloïde du chondodendron platyphyllum. La méthylation des fonctions phénol et la transformation de deux azotes tertiaires en composés ammonium quaternaire augmentent les propriétés myorésolvantes de la bébéérine.

La bébéérine méthylée (ou Auxopéran) se présente sous forme de solution aqueuse stable à 0,25%.

Sa formule est la suivante :

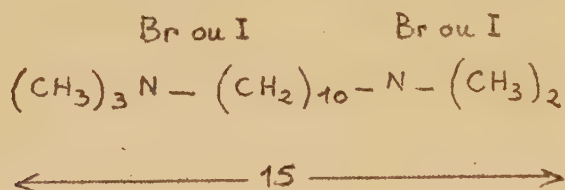


Curares de Synthèse

Ce sont le Flaxédil ou gallamine ou 2 559 F ou 3 697 RP étudiés par BOVET, DEPIERRET COLL. (1947-1948) ; HUGUENARD (1948). C'est le triodo éthylate de tri- diétyl- amino éthoxy 1- 2 - 3 benzène.

Le décaméthonium ou Lulissin ou Syncurine synthétisée par BARIOW et ING et étudiée par PATON et ZAIMIS (1948-1949). C'est un sel cristallisé blanc, soluble dans l'eau, utilisé en solution aqueuse stable .

Sa formule est la suivante :

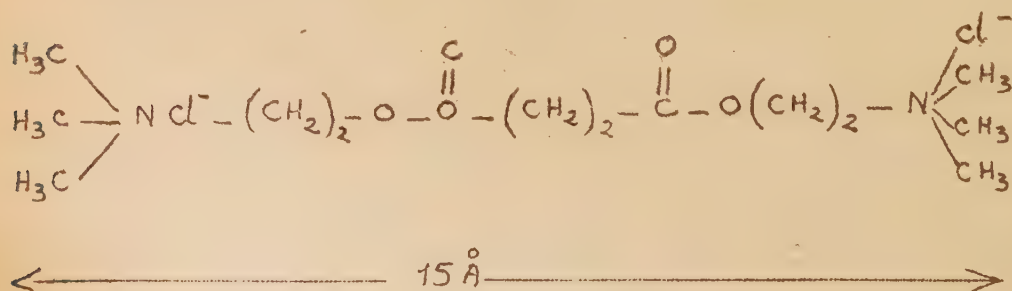


La succinyl-choline a été étudiée par BOVET et BOVET-KITTI (1949) et GINZEL, KLUPP et WERNER (1951) et introduit en clinique par THESLEFF et VAN DAZDEL.

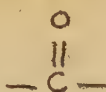
La succinyl choline existe sous deux formes :

- La succinyl chlorurée présentée en solution stable ; cette solution légèrement acide est hydrolysée par les alcalis.

M₁₁₅ ou lystémon -scoline



- La succinyl-choline iodée (Célocurin) se présente sous forme d'une poudre que l'on dilue extemporanément.



Le mytolon ou 2-5 bis (3 di éthyle amino propyl amino) benzoquimone bis benzyl chlorure ou Win 27-47. C'est une substance rouge cristallisée, soluble dans l'eau. Elle a été étudiée par CAVALLITO, SOVIA et HOPPE. Elle répond à la formule chimique suivante :

L'étude de la structure chimique de ces divers curarisants a amené à certaines constatations et à l'élaboration d'hypothèses intéressantes.

Tout d'abord, la ressemblance entre leur structure chimique et celle de l'acétyl-choline, avec laquelle ils sont en compétition ou dont ils imitent l'action : de nombreux auteurs pensent que l'existence dans ces différents corps de deux groupes, au moins, d'ammoniums quaternaires n'est pas sans relation avec leur action sur la jonction

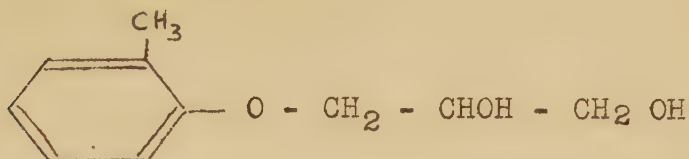
neuro-musculaire : la distance entre deux groupes quaternaires varie, en général entre 13 et 15 Angstrom et correspond à 8 à 10 atomes de carbone (BARLOW & ING ; KIMURA ; UNNA et PFELFER ; PATON). On a émis l'hypothèse que cette distance correspondait à celles des positions réceptives de la membrane de la plaque motrice.

Par ailleurs, PATON remarque que tous ces corps sont des bases fortes, complètement ionisées et pense que s'ils passent le filtre endothélial, les barrières capillaires et la membrane glomulaire, ils traversent avec difficulté les barrières cellulaires du corps. Ceci expliquerait pourquoi presque tous sont inactifs par la voie buccale (du fait du rôle joué par la barrière cellulaire de la muqueuse intestinale). Cette hypothèse expliquerait également pourquoi la D-tubocurarine et d'autres curarisants ont, par action directe par voie intraventriculaire, une action convulsivante sur le système nerveux central alors que cette action n'est jamais observée après injection de ces produits par voie intra-veineuse, même pour des doses très fortes (CAVALLI, 1950).

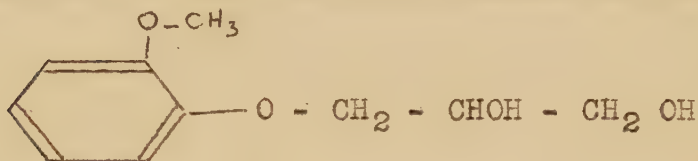
Quant à la classification de BOVET, divisant les curarisants en leptocurares et pachycurares, suivant le poids moléculaire, elle ne paraît pas pouvoir être généralisée au point de pouvoir établir une relation étroite et toujours valable entre le poids moléculaire d'un curarisant et son mode d'action.

Structure chimique de la Myanésin ou Relaxar.

C'est le O-crésyl glycérol éther.



La Myocaïn ou O-méthoxyl-phényl glycérol éther



La Myocaïn est une poudre blanche, cristallisée soluble dans l'eau. Elle est miscible aux barbituriques. Elle est utilisée en flacon de 20 cm^3 contenant 1 g. de Myocaïne dans une solution de lévulose à 5 %. GINZEL & COLL, estiment que les effets locaux indésirables sur les parois veineuses ne s'observent pas avec pour solvant le lévulose, alors que même avec une solution glucosée, ils avaient constaté des thromboses veineuses.

MODE D'ACTION DES CURARISANTS

ACTION SUR LA MUSCULATURE STRIEE

Nous rappellerons tout d'abord, que le résultat final de résolution musculaire, but de la curarisation, peut être obtenu par plusieurs modes d'action.

Nous distinguerons, grâce à ces différences, deux grands groupes de curarisants :

- ceux qui agissent par interruption de l'influx nerveux au niveau de la plaque motrice ou de jonction neuro-musculaire; nous les appellerons les agents du bloc neuro-musculaire ou curarisants.

- ceux qui agissent par voie centrale et qu'il serait préférable d'appeler "pseudo-curarisants".

C'est essentiellement le premier groupe que nous étudierons, aussi, avant d'entrer dans le détail du mécanisme de leur action, rappellerons-nous brièvement

La physiologie normale

de la transmission neuro-musculaire -

La propagation de l'influx nerveux à la fibre musculaire se fait en une zone au niveau de laquelle les terminaisons

nerveuses sont en contact intime avec la fibre musculaire elle-même. Cette zone qui n'est qu'une différenciation fonctionnelle de la fibre musculaire est appelée " plaque motrice " ou plaque terminale.

A la suite des travaux de base de Cl. BERNARD (1856), de nombreuses théories ont été discutées, opposant les partisans d'une théorie chimique pure (DALE ; LOEWI ; MINZ) et physique ou électrique (LAPIQUE : théorie de l'isochronisme et de l'hétérochronisme).

Actuellement, la plupart des auteurs admettent, avec l'école de physiologie anglaise (FELDBERG, ECCLES, KATZ, KUFFLER, PATON et ZAIMIS...) la coexistence de phénomènes électriques et chimiques.

Il n'est pas à propos dans ce travail, de développer longuement les conceptions actuelles sur le mécanisme de la transmission neuro-musculaire. Nous insisterons principalement sur le rôle de " médiateur chimique " joué par une substance biochimique, l'acétyl choline qu'il faut bien connaître si l'on veut comprendre le mécanisme d'action des curarisants.

L'acétyl choline est libérée au niveau de la plaque motrice par les terminaisons du nerf moteur sous l'effet de l'excitation de ce nerf. Quant au mécanisme même de cette libération, il n'est pas encore élucidé. Quoi qu'il en soit, l'acétyl choline provoquerait l'excitation des éléments contractiles de la fibre musculaire proba-

blement en modifiant la perméabilité ionique de la membrane de la plaque.

En effet, comme les membranes de toute cellule, la membrane des nerfs, comme celle de la plaque motrice est à l'état de repos, positive à l'extérieur et négative à l'intérieur. Ceci s'accompagne d'une perméabilité ionique déterminée.

Lorsqu'une excitation se produit, l'influx nerveux se propage comme une onde de négativité et son passage se traduit par la dépolarisation de la membrane dont la surface devient négative et brusquement perméable aux ions sodium. Du point de vue électrique, cette dépolarisation donne lieu à un potentiel d'action enregistrable.

La repolarisation se produit aussitôt grâce à un mouvement inverse des ions sodium et potassium dès l'excitation terminée (phase réfractaire).

L'acétyl choline aurait, sur la membrane de la plaque motrice, un effet semblable et déclencherait la dépolarisation de cette membrane.

Selon PATON, cette acétyl choline libérée ne serait pas en quantité suffisante pour transporter la charge électrique capable de produire le potentiel d'action enregistré à la plaque motrice. Elle aurait le rôle d'un 'ressort' qui déclencherait la dépolarisation : celle-ci étant complétée par la migration des ions sodium à travers la membrane qui leur est devenue perméable. Le mouvement inverse des

ions sodium et potassium serait donc responsable de la dépolarisation complète de la membrane de la plaque motrice et de son retour rapide à sa polarité de repos dès que l'acétyl choline a cessé d'agir.

En effet, la durée de cette dépolarisation doit être extrêmement brève puisque la durée de la phase réfractaire ou d'inexcitabilité de la plaque motrice est inférieure à un millième de seconde. Ceci n'est possible que parce que l'acétyl choline est inactivée dès sa libération par un enzyme : la cholinestérase.

Grâce à ces données très succinctes, on peut concevoir que des perturbations soit dans la libération de l'acétyl-choline, soit dans sa destruction, retentiront sur la transmission neuro-musculaire (FLIDBERG).

En effet, si on injecte dans l'artère d'un muscle de fortes doses d'acétyl choline, ou bien si l'on excite le nerf d'un muscle esériné à plusieurs reprises, de manière à libérer de l'acétyl choline (qui s'accumulera, puisque l'ésérine empêche l'action de la cholinestérase), on observe pour une première excitation du nerf, la dépolarisation de la plaque motrice qui entraîne une contraction musculaire, mais les excitations suivantes du nerf sont inefficaces. Ceci parce que la plaque motrice restée dépolarisée est devenue inexcitable. Cet état de dépolarisation persistante constitue le bloc neuro-musculaire et peut être défini comme l'état d'une préparation nerf-muscle pour laquelle la stimulation

du nerf moteur ne réussit plus à produire la contraction du muscle correspondant, bien que la conduction le long du nerf et l'excitabilité directe du muscle soient conservées.

Un tel bloc peut être réalisé par d'autres mécanismes qu'un excès d'acétyl choline.

Ainsi, l'absence de dépolarisation aura les mêmes conséquences que la dépolarisation persistante. Elle peut être réalisée soit par élévation du seuil d'efficacité de l'acétyl choline sur la membrane de la plaque motrice (action des curares naturels), soit par une libération insuffisante d'acétyl choline, cette dernière possibilité est réalisée dans la myasthénie grave chez des malades dont le taux d'acétyl choline libérée physiologiquement est anormalement bas. L'intoxication par la toxine botulique entraîne la paralysie par un mécanisme semblable : les terminaisons nerveuses ne libèrent plus d'acétyl choline (FELDBERG, BURGÉN, DICKENS, et ZATMAN).

Les diverses possibilités que nous venons d'évoquer sont à la base de la classification des curarisants. Nous distinguerons donc, d'après leur mode d'action :

Les curarisants vrais.

I - Leur mode d'action.

Ce groupe est celui des curarisants à mode d'action compétitive. Ils bloquent la transmission neuro-musculaire en empêchant la dépolarisation de la plaque motrice.

Ces curarisants possèdent vraisemblablement une affinité pour les positions réceptrices de la membrane de la plaque motrice et abaissent ainsi le seuil d'efficacité de l'acétyl choline dont ils prennent en quelque sorte la place. L'acétyl -choline libérée au taux physiologique ne peut déplacer le curare et, par suite, elle est incapable de déclencher la dépolarisation de la plaque motrice qui reste inexcitable : le bloc neuro-musculaire est ainsi réalisé. Ce bloc persistera aussi longtemps que le curare sera en quantité suffisante pour exercer son action sur la plaque, à moins que le taux d'acétyl choline ne puisse être élevé artificiellement. Cette possibilité est réalisable grâce aux anticholinestérases ; ceux-ci en inhibant la cholinestérase élèvent, en effet, le taux d'acétyl choline. Ainsi s'explique, du moins théoriquement, l'action antagoniste des anti-cholinestérases vis à vis des curarisants à mode d'action compétitive.

Nous venons de voir comment le mode d'action des curarisants de ce premier groupe explique leurs antagonismes. De la même façon, il explique aussi leurs synergismes. Nous rappellerons principalement l'action curarisante de l'éther sur la plaque motrice. Cette action synergique de l'éther doit être connue car elle impose une réduction des doses de curare lorsque ces deux produits sont employés corrélativement. (AUER - MELTZER - 1934).

Enfin, nous rappellerons le danger de l'emploi du curare à mode d'action compétitive dans la myasthénie grave puisque nous avons vu que cette maladie est caractérisée

par une libération insuffisante d'acétyl choline par les terminaisons nerveuses : il est donc bien évident que chez un tel sujet dont le taux d'acétyl choline est déjà normalement trop faible pour dépolariser la plaque motrice, l'administration d'un curare, qui augmente encore le seuil d'efficacité de l'acétyl choline, est très dangereuse et fait courir à ce malade les risques d'une curarisation anormalement intense et prolongée.

Les curarisants dont nous venons de voir le mode d'action sont les curares naturels et un curare de synthèse : le Flaxédil.

Nous verrons maintenant leurs

II - Effets sur la musculature striée.-

Suivant le degré de paralysie, on a distingué trois stades dans l'action myorésolvante du curare :

- l'atonie de BREMER correspondant à un état de flaccidité musculaire sans atteinte de la motilité volontaire, ni des réflexes.

- la paralysie de VULPIAN avec abolition de la motilité volontaire et des réflexes, mais persistance d'une réponse du muscle par excitation électrique de son nerf moteur,

- enfin, la paralysie totale de C. BERNARD qui correspond au stade de curarisation vraie, avec inexcitabilité électrique.

Cette classification n'a guère d'importance sous anesthésie générale. Par contre, la connaissance de l'ordre dans lequel les différents muscles de l'organisme sont atteints et de leur sensibilité respective vis à vis du curare est indispensable pour l'anesthésiste.

Chez le sujet conscient, l'ordre d'apparition de la paralysie à la suite d'une injection intraveineuse de curare est le suivant :

Les muscles innervés par les paires crâniennes sont atteints les premiers : la musculature intrinsèque de l'oeil est paralysée et provoque une diplopie ; puis le ptosis traduit l'atteinte des releveurs de paupières. Ensuite survient la paralysie des muscles de la face et du cou avec chute de la mâchoire, dysphonie et dysphagie. Puis la paralysie s'étend aux membres supérieurs au niveau desquels son degré peut être étudié par la diminution de la force de préhension de la main (test du hand-grip). Enfin, les membres inférieurs, les muscles de l'abdomen, les muscles intercostaux, et, en dernier lieu, le diaphragme sont successivement paralysés pour une dose suffisante.

L'ordre de la décurarisation survient en sens inverse : les muscles respiratoires et du tronc sont les premiers à récupérer et ceux de la face, les derniers.

L'administration du curare en perfusion a permis d'étudier les rapports entre la dose donnée et l'étendue et la profondeur de l'atteinte de la musculature striée.

Ainsi des doses faibles provoquent une paralysie limitée aux muscles de la face, alors qu'une dose forte détermine une paralysie respiratoire totale.

Nous verrons avec chaque curarisant appartenant à ce groupe les aspects particuliers de son action myorésolvante.

Intocostrine T & D-tubocurarine

Nous rappellerons l'intocostrine extractive qui n'est plus utilisée actuellement. On emploie maintenant l'Intocostrine T dosée biologiquement, par la méthode dite du Head Drop chez le lapin, qui se présente sous forme d'une solution aqueuse contenant 20 unités par cc et correspondant à 3 mg de D-tubocurarine.

En France, la D-tubocurarine est présentée sous forme de chlorhydrate de D-tubocurarine en solution aqueuse contenant 10 mg par cc, soit 15 mg dans une ampoule de 1,5 cc (laboratoire BRUNEAU).

GINZEL, KLUPP, WERNER et PATON, BURNS et DIAS (1949) ont étudié les effets du curare naturel dans diverses espèces animales et ont mis en évidence les variations d'action caractéristiques qui les différencient des curarisants à action dépolarisante. Mais nous étudions essentiellement les effets du curare chez l'homme ; aussi, citerons nous seulement les résultats de l'expérimentation chez les sujets volontaires non anesthésiés et les constatations observées dans la pratique anesthésique. Donc, chez l'homme, la D-tubocurarine et l'Intocostrine provoquent une paralysie dont

l'ordre d'apparition et les caractéristiques essentielles correspondent à celles citées plus haut (CULLEN, GRIFFITHCOLE) etc.

Injectée par voie intraveineuse, la D-tubocurarine commence son action paralysante après un temps de latence de 2 à 3 minutes. Son effet maximum serait réalisé environ 4 minutes après l'injection. Ensuite, l'intensité du relâchement musculaire décroît progressivement ; on admet que la durée d'action moyenne d'une dose unique de D-tubocurarine est de 30 à 40 minutes. Pour une injection unique , la durée de son action est relativement peu augmentée par l'augmentation de la dose. Par contre, la profondeur, l'étendue de la résolution musculaire est proportionnelle à la dose injectée. Toutefois la D-tubocurarine possède une faible marge de sécurité due au fait que la dose qui assure un bon relâchement de la musculature abdominale est très voisine de celle qui déprime fortement la respiration. Nous verrons que rien n'est plus discuté que ce quotient :

dose paralysant la respiration

dose paralysant la musculature squelettique

et l'on a attribué à chaque nouveau curarisant un effet moins prononcé sur les muscles respiratoires.

Quoi qu'il en soit, il est certain que pour un bon relâchement de la musculature abdominale, les muscles respiratoires sont toujours en partie paralysés et qu'il est pratiquement toujours nécessaire d'assister la respiration.

Ceci est un inconvénient surtout pour l'anesthésiste qui doit apporter une surveillance particulièrement vigilante à la bonne oxygénation du sujet, mais il est compensé, pour le malade, par le fait que le coefficient de toxicité du curare est très faible.

L'emploi de la D-tubocurarine permet donc de maintenir le malade au stade chirurgical sous une anesthésie légère et de diminuer au profit d'une drogue peu toxique les doses d'anesthésiques généraux dont le coefficient de toxicité est plus élevé.

La D-tubocurarine, en dehors de cas de sensibilité spéciale, et sous réserve d'un dosage judicieux a des effets assez constants et donne un excellent relâchement.

Rappelons que lorsque des réinjections doivent être pratiquées, il faut tenir compte de l'action cumulative de la D-tubocurarine (PELIKAN et COLL. 1950) et diminuer chaque dose de moitié par rapport à la précédente, si l'on ne veut pas plonger le sujet dans une curarisation très profonde.

Diméthyl D-tubocurarine ou Métubine

Dérivée de la D-tubocurarine, elle possède la même action que cette dernière vis à vis de la musculature striée. Toutefois, la méthylation de deux groupes phénol a pour effet d'augmenter son efficacité. Suivant ACHESON (1948), COLLIER et PARIS et WOOLF, EDWARD, SWANSON et COLL, l'ordre d'apparition de la paralysie, la sensibilité des

muscles striés à l'action de la Métubine est absolument comparable à l'action de la D-tubocurarine. STOEITING, GRAF, VIERA, SADOVE & COLL. signalent que son action sur la respiration serait moins dépressive.

La dose head-drop chez le lapin est de 8 à 9 fois inférieure à celle de la D-tubocurarine (WINTER-STEINER et DUTCHER). Toutefois, chez l'homme, ces différents auteurs ont trouvé que l'action de la Métubine était, à poids égal, trois fois plus puissante que celle de la D-tubocurarine. Donc un milligramme de Métubine équivaut à l'action de 3 mg de D-tubocurarine.

D'après STOEITING, la durée de l'action de la Métubine est aussi plus prolongée comparativement elle est environ de 35 à 90 minutes. L'expérience du service ne confirme pas une durée d'action aussi prolongée. Si on l'associe aux mêmes anesthésiques généraux, elle a approximativement la même durée d'action que la D-tubocurarine (KERN).

Diméthyl éther de chlorométhyl bébéérine iodide

ou AUXOPERAN

Les effets de l'Auxopéran, sont, pour des doses équivalentes, comparables à ceux de la D-tubocurarine et de la Métubine. Comme cette dernière, sa puissance d'action est augmentée par la méthylation et son action sur les muscles respiratoires diffère peu de celle de la Métubine (MADILHAC - TOURNIER).

La dose head-drop de l'Auxopéran est de 0,03 mg (0,10 mg pour la D-tubocurarine) et 10 mg d'auxopéran équivalent à 15 mg de D-tubocurarine. Par contre son action est plus courte, elle varie de 20 à 25 minutes (MARSH & COLL.).

Le Flaxédil

Ce curarisant de synthèse, étudié par BOVET & COLL. (1948), s'apparente aux curarisants naturels par son mode d'action sur la jonction neuro-musculaire. Son administration et ses effets sont un peu différents de ceux des curares étudiés précédemment. L'action du Flaxédil est plus faible ce qui le rend peut-être d'un dosage plus facile. Ses effets seraient plus 'étalés' que ceux de la D-tubocurarine (HUGUENARD).

La dose head-drop est trois fois plus élevée que pour la D-tubocurarine ; cette proportion est de 5 pour 1 chez l'homme.

Le Flaxédil se présente en solution aqueuse contenant 20 mg par cc et 75 mg de Flaxédil correspondant à environ 15 mg de D-tubocurarine. HUGUENARD propose même comme dosage 1 mg par Kg de poids. Cette dose donne un excellent relâchement des muscles de la face et du cou, permettant une intubation facile, et d'autre part, un bon relâchement abdominal avec une dépression respiratoire moindre qu'avec la D-tubocurarine. Suivant HUGUENARD, l'action sur la musculature abdominale d'une dose unique se prolongerait jusqu'à 40 minutes. Cependant, la durée d'action moyenne est considérée par la plupart des auteurs comme ne dépassant pas 30 minutes.

L'action du Flaxédil commence après un temps de latence de 2 à 3 minutes et l'effet maximum est réalisé environ 3 à 4 minutes après l'injection.

DOUGTHY, SADOVE, BALAGOT et FOIDES estiment, comme HUGUENARD, que le Flaxédil a une marge de sécurité plus grande que la D-tubocurarine du fait que son action sur la respiration est moins dépressive. MUSHIN trouve que la dose qui provoque l'apnée est de 1,7 fois la dose curarisante pour la D-tubocurarine et de 1,9 fois pour le Flaxédil. SCURR, DAVIES et LEWIS n'ont pas trouvé une différence marquée dans l'action du Flaxédil sur la respiration avec celle observée avec la D-tubocurarine pour un même effet sur la musculature abdominale.

Une action cumulative du Flaxédil n'est pas notée par les divers auteurs ; il semble qu'elle soit peu importante ; FRANKIS, EVANS en Angleterre, AMIOT en France, ont utilisé le Flaxédil en perfusion continue sans l'avoir observée.

Les 'curare like'

I - Mode d'action -

C'est le groupe des agents curarisants dont l'action provoque le bloc neuro-musculaire par dépolarisation prolongée. Leur mécanisme d'action est donc le même que celui de l'acétyl choline et c'est pourquoi les pharmacologues leur refuse le nom de curarisant (BROWN- PATON et VIANNA - DIAS (1949) - PATON et ZAIMIS).

La paralysie qu'ils entraînent est donc précédée d'une contraction initiale qui correspond à la dépolarisation de la plaque motrice. Le bloc neuro-musculaire est ensuite réalisé et persiste jusqu'à l'élimination ou la destruction du curarisant. Ce groupe des "curare like" a son action renforcée par l'acétyl-choline, et il est évident que les anticholinestérases ne les antagoniseront pas, mais, au contraire, renforceront leur action.

A ce groupe appartiennent le Décaméthonium et la succinyl choline. Leur mode d'action nous indique déjà que leur utilisation ne sera pas contre indiquée dans la myasthénie grave. Ils ont en effet chez les sujets atteints de cette maladie la même efficacité que chez les sujets normaux, et même RICHARDSON et DAVIDSON signalent chez eux une résistance accrue.

III - Effet sur la musculature striée

Le Décaméthonium

Il est le type des curarisants dont l'action sur la jonction neuro-musculaire provoque le bloc de la transmission par persistance de la dépolarisation de la plaque motrice (travaux de PATON).

Chez l'homme, des études expérimentales ont été faites sur des sujets volontaires conscients par ORGANE, PATON et ZAIMIS et GROSS, HOLADAY et HARVEY et RICHARDSON et DAVIDSON. En Angleterre, le Décaméthonium est utilisé dans la pratique anesthésique courante sur une grande échelle.

Après un temps de latence de 20 à 30 secondes suivant l'injection, l'action du Décaméthonium se manifeste par l'apparition de contractions musculaires généralisées plus ou moins synchronisées et d'intensité variable. De petites secousses musculaires sont toutefois plus souvent observées que de véritables contractions. Les expérimentateurs ont d'ailleurs remarqué que l'intensité de ces phénomènes était en rapport avec la vitesse de l'injection des produits. Ces contractions musculaires sont accompagnées d'une sensation pénible et doivent faire proscrire l'injection du Décaméthonium chez des sujets non endormis.

La paralysie débute aussitôt après et suit le même ordre d'extension que la D-tubocurarine ; diplopie, ptosis, strabisme, puis dysphagie, dysphonie et extension aux membres et au tronc. L'effet maximum est réalisé en trois à quatre minutes. La durée d'action d'une dose unique est de 15 à 20 minutes environ.

Le degré et l'extension de la paralysie est fonction de la dose administrée : l'élévation de la dose n'augmente pas sensiblement, par contre la durée de ses effets.

La sensibilité des muscles du squelette au Décaméthonium diffère sensiblement de celle que nous avons observée dans le cas des curarisants à action compétitive. En effet, pour une même action sur la musculature abdominale, l'effet sur les muscles de la face et du cou est moins intense avec le Décaméthonium qu'avec le Flaxédil ou la

D-tubocurarine. De même l'intensité de la paralysie au niveau des membres supérieurs est de 50 % inférieure à celle observée au niveau des membres inférieurs. (PATON - 1953). Ainsi, pour l'intubation, alors que certains auteurs tels que BALLEY et MURPHY, HEWLER & COLI. sont contents de l'action du Décaméthonium, GRAY et FOIDES ont observé fréquemment une adduction des cordes vocales et un relâchement de la mâchoire insuffisants.

L'action du Décaméthonium sur les muscles respiratoires a fait l'objet de nombreux travaux comparatifs. UNNA & COLI. (1950) ont étudié l'abaissement de la capacité vitale pour des doses de D-tubocurarine, Métubine et Décaméthonium qui provoquaient une diminution de 95 % du Hand-grip et ont obtenu les résultats suivants :

D-tubocurarine	14 %
Métubine	31 %
Décaméthonium	59 %

PATON critique ces résultats qui paraissent, en effet, paradoxaux, en soulignant, comme nous l'avons déjà vu, qu'à dose égale, l'action du Décaméthonium sur le membre supérieur était moins puissante que celle des autres curares dont cette base d'expérience n'est pas bien choisie. HARRIS et DRIPPS, LAVIES et LEWIS, en comparant la puissance d'action des mêmes curarisants en prenant des enregistrements pneumographiques concluent aussi à une action moins dépressive sur la respiration pour un relâchement abdominal d'une intensité égale. La capacité vitale avec la D-tubocurarine est de 700 à

835, et 1 110 à 160 avec le décaméthonium.

Cet avis est partagé par SCURR et HEWER, SADOVE & COLL, par contre HOIADAY ET COLL., ainsi que GRAY, estiment que la dépression respiratoire provoquée par le décaméthonium est considérablement moins prononcée malgré l'obtention d'un bon relâchement abdominal.

ORGANE, de même que FOLLES, ont une position intermédiaire : ils estiment que la marge de sécurité du Décaméthonium est plus large que celle de la D-tubocurarine, en ce sens que la respiration diaphragmatique peut être conservée pour un bon relâchement abdominal ; mais il pense que les interventions portant sur la région épigastrique nécessitent la paralysie des muscles intercostaux et du diaphragme, quel que soit le curarisant que l'on emploie.

Rappelons brièvement que les antagonistes de la D-Tubocurarine potentialisent le Décaméthonium et qu'il n'a pas d'antidote utilisable en clinique (HEWER & COLL.).

Le Décaméthonium provoque le head-drop pour une dose trois fois moindre que la D-tubocurarine et, chez l'homme, on a également ce rapport d'action : 3 mg de décaméthonium équivalent à 15 mg de D-tubocurarine. Signalons que la décurarisation est très brutale : la reprise presque immédiate du tonus musculaire est considérée par tous les auteurs comme un des principaux inconvénients du décaméthonium.

HEWLER & ELLERKER, ORGANE n'ont pas signalé d'action cumulative du décaméthonium ; mais, plus récemment, des cas d'action prolongée à la suite de réinjections de décaméthonium en fin d'intervention ont été signalés, alors que les tests effectués préalablement n'avaient montré aucune sensibilité anormale (BARRY, STRATON ; SUTHERLAND -1951 - VETLEN ; NICHOLSON 1950 - HARRIS et DRIPPS ; GRAY - 1950).

La succinyl choline

Son action s'apparente à celle du décaméthonium comme l'ont montré BOVET & COLI., CASTILLO et de BLER et GINZEL, KLUPP et WERNER dans leurs études expérimentales. De ce fait, la succinyl choline provoque une paralysie musculaire par ... dépolarisation.

L'ordre d'apparition de la paralysie est le même que celui qui a été observé avec les autres curarisants. Comme le décaméthonium, la paralysie est précédée de l'apparition de petites secousses musculaires diffuses. Ces secousses musculaires surviennent d'une façon pratiquement constante : elles commencent 30 secondes après l'injection intraveineuse de succinyl choline et durent de 15 à 20 secondes et sont suivies par la paralysie musculaire. POULSEN et HOGGS ont montré que les variations dans l'intensité des secousses musculaires observées dépendaient de la vitesse d'injection. Ainsi, pour une même dose de 20 mg de succinyl choline, si l'injection était pratiquée en moins de 10 secondes, invariablement se produisaient des secousses musculaires généralisées, quelquefois très violentes ; entre 10 et 30 secondes, les

secousses étaient peu intenses et manquaient dans 25 % des cas ; au dessus de 30 secondes, il n'y avait aucune fibrillation.

La paralysie qui fait suite à ces secousses musculaires est maximum 60 secondes après l'injection : sa durée est très brève ; de 2 à 15 minutes suivant les doses. Même en élevant considérablement la dose injectée, on obtient guère une action paralysante supérieure en durée à 20 minutes (BRUCKE et MAYRHOFFER : l'injection de 120 mg de succinyl choline est suivie d'une paralysie respiratoire totale de 15 minutes et si l'on injecte 200 mg la durée d'action est la même). HOUSS signale que lorsque la succinyl choline était injectée très lentement, son action était moins intense, mais plus longue de 2 à 3 minutes.

La succinyl choline a une action très puissante : la paralysie de la musculature striée est très profonde pendant la brève durée d'action de ce curarisant. Tous les auteurs louent l'action remarquable de la succinyl choline sur les muscles de la face et du cou et sur l'ouverture des cordes vocales permettant une intubation très facile.

Mais la puissance d'action de la succinyl choline implique que sa marge de sécurité est faible car son action sur les mouvements respiratoires est pratiquement constante et diffère peu de celle observée avec la D-tubocurarine. Ainsi la dose d'apnée étant très voisine de celle qui donne un bon relâchement des muscles abdominaux, ne doit-on pas,

sous le prétexte que la durée d'action de la succinyl choline est très brève, l'utiliser sans s'entourer des précautions indispensables à l'emploi de tout curarisant. GINZEL estime que l'action de relâchement sur les muscles squelettiques a une durée double de celle qui déprime la respiration. Cette opinion est confirmée par THESLEFF.

D'autre part, la succinyl choline est utilisée en perfusion continue et, grâce à cette méthode d'administration, il est possible d'obtenir une curarisation progressive stabilisée à un stade donné et associant un bon relâchement des muscles abdominaux avec le maintien d'une respiration spontanée régulière, ce qui est impossible avec l'emploi de doses fractionnées (FOIDES ; THESLEFF ; VON DARDEI ; GREEN ; MAYRHOFFER ; STEFAN ; RICHARD et YOUNGMAN).

La succinyl choline n'a pas d'action cumulative. La décurarisation est très rapide, même lorsque de fortes doses sont administrées : MAYRHOFFER signale qu'à la suite d'une injection de 100 mg de succinyl choline ou d'une perfusion continue administrée pendant 1 à 2 heures, les sujets étaient capables de se lever et de marcher 10 à 15 minutes après l'arrêt de la perfusion.

Nous reparlerons, au chapitre du catabolisme, des cas d'action prolongés de la succinyl choline.

Curarisants à mode d'action mixte

Pour quelques drogues, et chez certains animaux, on a constaté que le mécanisme du bloc neuro-musculaire

ne pouvait être rattaché clairement à celui d'un des deux groupes décrits, mais réalisait une mixture des deux. Il n'y a pas d'explication à ce type d'action. On sait seulement qu'il n'est pas exceptionnel en pharmacologie. Ainsi, l'éphédrine et l'ergotamine ont un premier effet du type adrénalinique suivi ensuite par un antagonisme vis-à-vis de l'adrénaline injectée ou libérée dans l'organisme.

Nous plaçons donc dans un troisième groupe un curarisant de synthèse :

Le Mytolon

Il présente une action mixte de cet ordre ; en effet, il possède un mode d'action compétitive combiné avec un net pouvoir anticholinestésique et quelques caractéristiques propres aux 'curare like' (notamment son action sur le muscle strié dans les diverses espèces s'apparente à celle du décaméthonium : HOPPE)

Effet sur la musculature striée :

Fondamentalement semblable à la D-tubocurarine le Mytolon s'administre comme les autres curarisants par voie intraveineuse : l'ordre d'apparition de la paralysie le type de cette paralysie chez l'homme est identique à celui qui est observé avec la D-tubocurarine. On obtient, après un temps de latence de 2 à 3 minutes, à la suite de l'injection de Mytolon, une paralysie progressive sans contraction initiale atteignant son maximum en 3 à 4

minutes. La puissance du mytolon diffère peu de celle de la D-tubocurarine (12 mg de Mytolon équivalent à 15 mg de D-tubocurarine). Suivant ARROWOOD, HUNTER, DUNDEE, l'action du Mytolon sur les muscles respiratoires et surtout les mouvements diaphragmatiques serait moins dépressive que celle de la D-tubocurarine. Sa durée d'action est un peu plus courte; elle est environ de 30 minutes.

Toutefois, DUNDEE & COLL. signalent que cette durée d'action varie de 20 à 40 minutes suivant l'anesthésique auquel le Mytolon est associé. C'est ainsi qu'HUNTER trouve une durée d'action de 20 à 30 minutes lorsque le Mytolon est employé en association avec le penthotal et le protoxyde d'azote. Ceci, d'ailleurs, s'explique par le fait que l'éther potentialise le Mytolon comme elle potentialise la D-tubocurarine.

Rappelons enfin que le Mytolon a les mêmes contre-indications que la D-tubocurarine mais qu'il est peu antagônisé par les anticholinestérasiques.

Les pseudo-curarisants.

Nous ne ferons que signaler le mécanisme d'action des "pseudo-curarisants". Il s'agit essentiellement de la Myanésin ou Relaxar, étudiée en 1947 par BRADLEY et BERGER. Ce produit, abandonné du fait de ses actions secondaires dangereuses et de ses propriétés myorésolvantes inconstantes, a été remplacé plus récemment par la Myocaïn (GINZEL, LEUPOLD, WEIS - 1949). Le point d'attaque de cette

drogue, est le système nerveux central : le relâchement de la musculature striée est obtenue par la parésie des centres spinaux et bulbaires. De cette action sur le système nerveux central découle, théoriquement, l'emploi comme antidote des excitants tels que la strychnine et accessoirement la lobéline ou la coramine.

LA MYOCAÏN

Nous ne parlerons pas de la Myanésine dont les effets secondaires ont déterminé l'abandon.

Cependant, il convient de citer la Myocaïn, curarisant qui s'en rapproche et dont le mode d'action est le même, sans présenter les inconvénients de la Myanésine.

La Myocaïn s'emploie en injections intraveineuses : suivant les auteurs allemands et autrichiens (GINZEL ; GIYCHA), le relâchement musculaire obtenu, tout en étant suffisant pour les interventions sur l'abdomen, ne nécessite pas l'intubation car la respiration n'est pas déprimée et il n'existe pas non plus de modifications du rythme respiratoire.

Les doses utiles sont aux environs de 1 g. pour l'injection initiale ; si la durée de l'intervention le nécessite, on peut pratiquer des rééjections ; KNAPP et SUTTLER estiment que des doses très fortes jusqu'à 10 et 14 grammes peuvent être supportées sans inconvénient.

La Myanésine potentialise les narcotiques et réduit donc l'emploi des barbituriques ; son effet s'ajoute à celui de presseur du système nerveux central de ceux-ci. Ces antidotes sont donc des excitants du système nerveux central : la strychnine essentiellement, et, accessoirement, la lobéline.

Les auteurs qui emploient cette drogue ne signalent pas, à propos de la Myocaïne, les effets inconstants sur la musculature striée qui ont été reprochés à la Myanésine. Toutefois, on conçoit qu'un curarisant qui donne une résolution musculaire sans atteindre les intercostaux et le diaphragme même à forte dose n'est pas utilisable pour des interventions de chirurgie thoracique ou abdominale haute et que ces indications seront limitées aux interventions portant sur le petit bassin ou ne nécessitant pas un relâchement musculaire très profond.

ANTAGONISTES

Les anticholinestérases sont les antagonistes des curarisants à mode d'action compétitif. Du moins, théoriquement, leur emploi est justifié pour hâter la décurarisation produite par les curarisants du type D-tubocurarine.

On utilise essentiellement, en clinique, la prostigmine.

L'action anticholinestérasique de la prostigmine se double encore d'une action directe sur la plaque motrice du type de celle de l'acétyl choline. C'est pourquoi son efficacité comme antidote a été particulièrement soulignée.

Mais il faut savoir qu'il est rarement nécessaire de donner de fortes doses de ce produit pour avoir une action efficace et que, en outre, on peut courir le risque, pour des doses importantes, qu'après avoir exercé une action antagoniste vis à vis du curare, la prostigmine puisse produire elle-même par un mécanisme différent un bloc neuro-musculaire.

Enfin, l'action muscarinique de la prostigmine a pu entraîner des accidents graves d'inhibition cardiaque (MACINTOSH ; CLUTTON ; BROCK ; HUNTER). Il faut toujours

l'administrer après atropine et l'éviter chez les sujets vagotoniques.

Un autre antidote, proposé récemment : le Tensilon (3 hydrosyphényl diméthyl éthylamonium iodide) est dépourvu de cette action muscarinique ; mais ses effets antidotes sont plus inconstants. Son action anticholinestérase est modérée ; il possède par contre, comme la prostigmine, une action directe sur la plaque motrice et peut entraîner pour des doses fortes un bloc neuro-musculaire F (HUNTER ; DOUGHTY et WILLIE).

En conclusion, les antidotes des curarisants doivent être employés avec prudence. Augmenter le dosage pour accroître leur efficacité est dangereux ; on risque soit d'entraîner un bloc neuro-musculaire dû à un autre mécanisme, soit surtout de provoquer une intoxication supplémentaire ou de laisser partir de la salle d'opération un sujet encore curarisé qui, après une action transitoire de l'antidote, retombera dans sa curarisation alors qu'il sera sans surveillance (FOIDES).

Aussi ne faut-il pas surestimer les possibilités des antidotes des curares ; ils peuvent certainement accélérer la décurarisation, si elle n'est pas très intense, mais, dans ce cas, on peut aussi bien se contenter d'assurer la bonne oxygénation du sujet jusqu'à ce que ses muscles respiratoires aient repris leur tonus. Si, par contre, le malade est très surdosé ou anormalement sensible, il faut surtout l'oxygéner patiemment aussi longtemps que cela est nécessaire,

car seules de fortes doses de prostigmine seraient efficaces et nous venons de voir leurs dangers (KERN).

D'ailleurs cette attitude est la seule possible lorsqu'on emploie le Décaméthonium. En effet, il n'existe pas d'antidote vis à vis du Décaméthonium. L'Héxaméthonium est, expérimentalement, un antagoniste efficace, mais, pratiquement, on ne peut l'utiliser sans faire courir au malade le risque, bien plus grave, d'une chute tensionnelle considérable.

En effet, les propriétés ganglioplriques de l'Héxaméthonium sont bien connues et, aux doses où il agirait comme antagoniste du Décaméthonium, il serait aussi hypotenseur.

La succinyl choline, nous l'avons vu, ne possède pas non plus d'antagoniste. En cas d'action prolongée EVANS préconise l'administration de sang frais pour élever le taux de pseudo-cholinestérase plasmatique. Peut-être la "cholinase" qu'il a utilisée dans ses expériences sera-t-elle d'un emploi plus répandu d'ici quelques temps pour abréger l'action de la succinyl choline.

Quant au Mytolon, il n'est pas non plus très antagonisé par les anticholinestérases. Lui-même a des propriétés anticholinestérase. D'autre part, l'emploi de la prostigmine est vraiment dangereux ici car ses propriétés muscariniques s'ajoutent à celles du Mytolon.

Notons, enfin, que la Myocaïne est antagonisée

par les excitants du système nerveux central : strychnine-lobeline -coramine.

°

°

°

Nous avons déjà signalé, au chapitre du mode d'action les synergismes les plus importants des différents curarisants .

Rappelons brièvement que les curares à mode d'action compétitive sont potentialisés, ainsi que le Mytolon, par l'éther ; alors que ce même anesthésique augmente, au contraire, la résistance du sujet à l'action des " curare like".

Il se déduit encore de leurs mécanismes d'action respectifs que l'administration d'un curarisant à mode d'action dépolarisante à la suite d'un curare à mode d'action compétitive diminue considérablement l'efficacité de ce dernier et même, si la dose est trop faible, elle achèvera de décurariser le malade.

Par contre, l'ordre inverse dans l'administration de ces curarisants est sans inconvénient.

CATABOLISME DES CURARES

Il est encore très mal connu ; on sait seulement que toute une fraction des curares naturels et de la plupart des curarisants synthétiques, la succinyl choline exceptée, est éliminée par le rein.

On a pu observer, en effet, que les urines d'un animal curarisé possédaient elles-mêmes des propriétés curarisantes. On peut donc penser que si l'élimination rénale est déficiente, le curare restera dans l'organisme et continuera d'agir, prolongeant, ainsi, la durée de la curarisation.

Expérimentalement, la ligature des artères rénales ou la néphrectomie augmente l'efficacité du curare chez l'animal (Claude BERNARD ; KELLY et SHILDMANN). Chez l'homme, par contre, les observations cliniques sont moins probantes et CULLEN, GRIFFITH et la plupart des auteurs avec eux signalent n'avoir observé aucune modification dans la sensibilité au curare chez des sujets atteints de lésions rénales. Nous signalerons le cas de curarisation prolongée cité par FAIRLEY avec le Flaxédil chez une malade atteinte de néphrite chronique.

Toutefois il ne serait pas logique de conclure d'après ce cas unique la contrindication du curare chez les rénaux.

Des études expérimentales plus précises pratiquées chez l'homme afin de doser la D-tubocurarine éliminée par le rein confirment l'impression clinique des auteurs précités.

En effet, par des méthodes de dosage physico-chimique, avec vérification par tests biologiques, les expérimentateurs (KILIN ET GORDON ; WOODS ; MARSH ; thèse N. RANSON) ont trouvé que l'élimination urinaire de la D-tubocurarine était de 35 % seulement. Cette élimination est maximum pendant les 4 premières heures, puis continue très lentement pendant les 30 heures qui suivent la curarisation.

Ainsi 65 % de la D-tubocurarine subit, dans l'organisme, une inactivation ou une destruction dont nous ignorons encore le mécanisme.

Vraisemblablement, un rôle important serait joué par le foie qui inactiverait le curare comme cela a été observé in vitro. Bien que des animaux porteurs de fistules d'ECK aient paru à KELLY et SCHIDEMANN et à MONTORSI plus sensibles que normalement à l'action des curarisants, il est difficile d'en tirer des conclusions absolues et d'autres expérimentateurs controversent (ROTHBERG , WINTENBOURG et SAUER) avec autant de preuves le rôle du foie dans le catabolisme de la D-tubocurarine.

En résumé, bien que cliniquement les hépatoréniaux n'aient pas paru plus sensibles à l'action du curare que les sujets normaux, il est conseillé, chez les sujets

dont la fonction rénale est très déficiente, une grande prudence dans l'administration des curares : on choisira de préférence un curarisant qui ne s'élimine pas par le rein : la succinyl choline offre cet avantage.

Nous étudierons maintenant la destruction de la succinyl choline dans l'organisme. Elle a fait l'objet de travaux très nombreux depuis ceux de GLICK, GINZEL, KIUPP et WERNER, BOVET et BOVENETTI jusqu'à ceux, plus récents, de WITTACKER et WIJESUNDERA.

Le résultat de ces divers travaux aboutit à la théorie actuelle suivant laquelle la succinyl choline subit, dans l'organisme, une destruction enzymatique par une cholinestérase appelée pseudo-cholinestérase (EVANS) pour la différencier de la vraie cholinestérase qui détruit l'acétyl-choline au niveau de la plaque motrice. La destruction de la succinyl choline se fait en deux temps ; un premier temps, relativement rapide qui donne la succinyl monocholine et une molécule de choline.

Dans un deuxième temps plus long, la succinyl monocholeline est décomposée en acide succinique et une deuxième molécule de choline. L'acide succinique n'apparaît que lorsque 50 % de la succinyl choline est hydrolysée (WITTACKER et WIJESUNDERA).

Il existe une relation étroite entre le taux de pseudo-cholinestérase plasmatique et la destruction de la succinyl choline. HALL montra, chez le chien, que l'injection de pseudo-cholinestérase plasmatique pratiquée aussitôt après l'injection de succinyl-choline provoquait la réversibilité de l'apnée. EVANS étudia alors l'action de la pseudo-cholinestérase chez l'homme.

Une première injection-test de 10 mg de succinyl choline ayant provoqué une paralysie des muscles de la face et du cou et une apnée de 40 secondes, le taux de pseudo-cholinestérase du sujet ayant été évalué à 88 unités, une injection de pseudo-cholinestérase fut alors pratiquée et éleva le taux dans le plasma à 122 unités. Une nouvelle injection de 10 mg de succinyl-choline fut alors pratiquée sans effet.

Il serait donc possible de limiter la durée

d'action de la succinyl-choline par l'élévation du taux de pseudo-cholinestérase plasmatique. De même, on peut expliquer, grâce aux résultats de ces expériences, certaines observations d'action prolongée de la succinyl-choline. En effet le taux de la pseudo-cholinestérase plasmatique était diminué. EVANS insiste sur le fait que ces mesures ne doivent pas porter sur la cholinestérase du sang total, mais sur celle du plasma, car la cholinestérase totale peut montrer un chiffre normal alors que la cholinestérase plasmatique est très diminuée (observations de REID, NEIL).

Ainsi, BOURNE, COLLIER, SOMERS ont trouvé un taux de cholinestérase plasmatique à 38 unités, alors que le taux de la cholinestérase du sang total était normal.

En conclusion, les variations individuelles du taux de la cholinestérase plasmatique permettent d'expliquer d'une part les variations de sensibilité que l'on observe vis à vis de la succinyl-choline dans les limites de la normale, d'autre part, les cas, assez rares, il est vrai, de curarisation prolongée signalés dans la littérature (SERDOW - GOULD - LOVE - HARPER - LEHMANN- FIELDS - MACKAY etc

On notera que les sujets qui ont un taux diminué de pseudo-cholinestérase sont en général des malades anémiés, dénutris, ou atteints de maladies pulmonaires chroniques. Le meilleur remède est l'administration de sang frais qui augmente le taux de pseudo-cholinestérase.

ACTIONS SECONDAIRES

Action sur le système nerveux autonome

De nombreux travaux ont suivi ceux de Claude BERNARD (1865) sur l'action des curarisants sur le système nerveux autonome. Cette action est essentiellement l'apanage des curarisants du type de la D-tubocurarine. Par contre, les curarisants à mode d'action dépolarisante ont une action pratiquement nulle sur les synapses neurovégétatives. THÉLLEFF donne les chiffres suivants pour l'action respective des divers curarisants sur le système nerveux autonome comparativement à la dose qui paralyse la musculature striée :

D-tubocurarine	: 1 à 3 fois la dose paralysante,
Fléxédil	: 25 à 30 fois
Décaméthonium	: 65 à 100 fois
Succinyl choline	650 à 700 fois

On admet que l'action du curare sur les synapses neurovégétatives s'expliqueraient par un mécanisme similaire à celui qui provoque le bloc de la plaque neuro-musculaire. Le curare aurait une action analogue vis à vis de toutes les synapses dont le médiateur chimique est l'acétyl choline (HALPERN et BOURDON).

En fait, l'action neuro-végétative du curare apparaît très complexe et elle est loin d'être clairement connue. Les résultats sont différents suivant les doses, la technique d'administration, les sujets d'expérience.

Cependant les doses actives sur les synapses des ganglions autonomes sont différentes de celles qui agissent sur la musculature striée ; elles diffèrent aussi suivant qu'il s'agit du parasympathique et du sympathique. Suivant les travaux de GUYTON et REEDER, il faut, pour paralyser le ganglion ciliaire ou le parasympathique cardiaque, des doses D-tubocurarine 1,5 fois plus élevées que pour paralyser le muscle strié. Pour paralyser le ganglion cervical sympathique, il faut des doses 5 fois plus élevées et 10 fois plus élevées pour paralyser le sympathique cardiaque. Ces auteurs concluent que, chez l'homme, pour les doses de D-tubocurarine utilisées couramment, le vague est paralysé à 50 % et que le sympathique n'est pratiquement pas déprimé.

LABORIT estime qu'à la dose curarisante, le curare réalise la section de toutes les synapses cholinergiques et bloque ainsi le parasympathique et les fibres sympathiques préganglionnaires. C'est pourquoi, de même que ENRIA et MARTINETTO, il le préconise dans le traitement des spasmes artériels.

On admet actuellement que l'action des curarisants sur les ganglions autonomes explique leurs

propriétés protectrices et antichoc. Nous citerons à ce sujet les travaux d'IMPERATI, ERICO, et RUGGIERO qui ont expérimenté, chez l'animal, l'action protectrice de la D-tubocurarine vis-à-vis du choc par éviscération. MARTINETTO a employé le curare à dose neuro-végétative par injection au niveau du sinus carotidien, afin de bloquer cette zone réflexogène ; il a obtenu ainsi une action efficace d'inhibition des variations de la tension artérielle. BURSTEIN et JACKSON ont également publié des observations très intéressantes sur l'action du curare dans l'inhibition de différents réflexes d'origine vagale.

Toutefois, pour expliquer la tachycardie provoquée par le Flaxédil, faut-il admettre que le sympathique est beaucoup moins déprimé que le vague ?

En dehors de l'action du curare sur les synapses ganglionnaires autonomes, nous signalerons les actions particulières de chaque curarisant.

Action muscarinique. Cette action s'observait pour la D-tubocurarine et le Flaxédil à faible dose ; elle ne se manifeste pas après atropanisation. Dans la pratique courante, cette action est donc négligeable. LABORIT pense que l'action du curare sur le vague est excitante à dose faible alors qu'elle est paralysante pour des doses curarisantes usuelles. On a signalé expérimentalement une action muscarinique légère à l'actif de la succinyl choline (BOVET), mais elle n'a pas été observée chez l'homme et, de toute manière, elle est masquée par l'atropine.

Par contre, il faut retenir l'action muscarinique marquer que possède le Mytalon. Elle est responsable même après atropine d'une hypersécrétion notée par HOPPE ; JONH W. DUNDELL MD ; GRAY ; GORDON , et très fréquemment une bradycardie a été observée par ces mêmes auteurs. La Métybine, l'Auxopéran, le Décaméthonium n'ont pas d'action muscarinique.

Action nicotinique. BOVER, KLUPP, WERNER, BRUCKL, PATON attribuent à une action nicotinique la montée progressive de la tension artérielle associée à une légère augmentation du rythme cardiaque qui se produit lorsqu'on administre de fortes doses de succinyl choline en perfusion continue pendant un temps prolongé.

Action histaminogène

On a attribué à la libération d'histamine sous l'effet du curare de nombreux incidents, pour la plupart mineurs, mais cependant on a aussi signalé des cas de broncho-spasmes (DONOVAN-GRAY) voire même de collapsus cardio-vasculaires (MAC INTYRE).

Expérimentalement, différents tests ont été utilisés pour déterminer l'activité histaminique de différents curarisants. Suivant les résultats de ces tests, la succinyl-choline et le décaméthonium seraient totalement dépourvus d'action histaminogène et l'avis de tous les auteurs confirme l'expérimentation.

Le Flaxédil, le Mytolon, la Métubine et l'Auxopéran auraient aussi un effet histaminogène, mais ces deux derniers, du fait de leur méthylation, n'ont pas donné lieu cliniquement à des accidents imputables à une action histaminique.

Par contre, de nombreux auteurs affirment l'action histaminogène de la D-tubocurarine. Les travaux de COMROE et DRIPPS et de SNIFER ont montré que l'injection intradermique de D-tubocurarine provoquait une réaction locale avec oedème et rougeurs, s'accompagnant de céphalée, sialorrhée et d'urticaire. De même, LANDMESSER, COMROE et DRIPPS, GROSS, LILIENTHAL ont observé par injection intra-artérielle de D-tubocurarine des manifestations intenses du type des réactions histaminiques dans le membre correspondant. Nous verrons plus loin les expériences de WEST et de LANDMASSER qui ont provoqué, expérimentalement, des bronchospasmes avec la D-tubocurarine.

Cette action histaminogène a cependant été contestée par CREYMOL, THUILLER et MOUILLE qui font observer l'inefficacité des anti-histaminiques dans la prévention ou l'atténuation de ces réactions imputées à une libération d'histamine. Nous verrons également que l'action spasmogène de la D-tubocurarine sur l'arbre bronchique est très discutée.

Quant à l'opinion de MAUTNER, LUISADA et de ROCHA, SILVA et SCHILD -1949- qui attribuent à un effet histaminique l'action de la D-tubocurarine sur la musculature lisse du tube digestif, elle ne présente pas plus de certitudes

En conclusion, cette action histaminogène de la D-tubocurarine et, accessoirement, du Flaxédyl, du Mytolon et de la Métubine, est discutée ; toutefois, il est préférable de ne pas utiliser ces curarisants chez les sujets asthmatiques ou atteints d'une maladie allergique quelle qu'elle soit .

Action sur l'appareil cardio-vasculaire

De très nombreux travaux ont vérifié qu'aux doses usuelles et même à doses élevées, aucun curarisant ne donnait des modifications de l'électro cardiogramme imputables à une atteinte du myocarde (RUSKIN ; HARROUND ; LUISADA et MAUTNER ; PRESCOTT ; STUART SMITH ; TOSATTI ; GILLIES).

Avec le Flaxédil, ROELLA et BORTULZZI ont trouvé, dans 50 % des cas, des modifications de l'onde P avec tachycardie sinusale, mais ni bloc ni fibrillations.

L'injection d'Intocostarin ou de D-tubocurarine entraîne d'une façon quasi constante aux doses usuelles une chute tensionnelle modérée et transitoire, sans modification associée du pouls. Cette hypotension ne présente aucun inconvénient dans la plupart des cas et reste, en général, de courte durée. Cependant, chez des sujets atteints d'insuffisance cardiaque une chute tensionnelle, même modérée peut avoir des conséquences les plus fâcheuses si le myocarde n'est pas en état de réagir. C'est ainsi qu'il a pu être

rapporté des cas où l'hypotension a été sévère et prolongée et, même, a pu réaliser un véritable état de collapsus cardio-vasculaire. Il s'agissait de sujets ayant reçu une injection rapide et massive de curare ou de malades soumis à une curarisation prolongée (PERISTEIN et WEINGLASS). De même, en expérimentant chez l'animal, c'est par une curarisation massive et pour des doses injectées rapidement qu'IMPERATI, d'ERICO et RUGGIERO ont provoqué la mort par collapsus cardio-vasculaire avec hémorragie digestive chez les lapins. COLL, BONANSKY, WANGSTEIN, GUYTON et REEDER ont obtenu des résultats semblables chez le chien avec également mort par collapsus cardio-vasculaire avec dilatation du coeur droit.

Par contre, SMITH, s'étant injecté des doses très fortes de curare à lui-même n'a pas observé de modifications notables de la tension artérielle, mais il note que les injections de curare étaient fractionnées et faites très lentement.

Selon GRIFFITH, CULLEN, les chutes tensionnelles observées seraient dues à la diminution brutale du retour veineux au coeur par suite du relâchement musculaire profond et étendu qui suit l'injection du curare. Cette hypothèse est certainement valable, et l'importance de la stase veineuse, qui est aussi fonction de la position du sujet est notée par CIER et TANCHE (1953).

Mais ces auteurs pensent qu'il s'y ajoute un

autre facteur : essentiellement la diminution, sous l'action de la D-tubocurarine, de l'efficacité des mécanismes régulateurs de l'homéostasie circulatoire qui ne sont plus capables chez le sujet curarisé de pallier les perturbations tant soit peu sévères de l'hémodynamique.

Ainsi l'action de la D-tubocurarine sur les synapses neuro-végétatives cholinergiques, si elle supprime des réflexes indésirables, et notamment les effets circulatoires fâcheux de certains stimuli vagues, évitant ainsi des variations de la tension artérielle, rend, d'autre part, précaire le maintien de cette tension artérielle à son niveau physiologique.

Ceci est surtout vrai si la curarisation est massive et brutale. Ainsi, HEYMANS, VAN DER OOSTENDE et MALMEJAC & COLL. ont bien constaté expérimentalement que, malgré une paralysie musculaire complète, la pression artérielle et les mécanismes correcteurs de son homéostasie n'étaient pas affectés pour des doses cliniques de curare, alors qu'une curarisation massive et brutale entraînait une hypotension sévère avec suppression des réflexes cardio-vasculaires d'origine sino-carotidienne.

Citons encore deux hypothèses : celle d'une action directe de la D-tubocurarine sur les fibres lisses des artérioles. Cette action locale serait confirmée par les expériences de ENRIA et MARTINETTO dans l'action du curare dans les artérites. LOSATTI estime que le bloc des synapses sympathiques ganglionnaires serait responsable de la baisse

de la tension artérielle.

Enfin, certains auteurs se rallient à l'hypothèse d'un choc histaminique lorsque le collapsus cardio-vasculaire ne peut être imputé à une atteinte cardiaque préexistante.

En pratique, les accidents graves sont rares et la D-tubocurarine, sous réserve d'un emploi judicieux (injection lente, dosage prudent, changements de position progressifs peut être utilisée chez les cardiaques.

La tachycardie très fréquente que provoque le Flaxédil le fera contre-indiquer chez les cardiaques, même lorsque leur pouls est à un rythme normal. On attribue généralement l'action du Flaxédil sur le rythme cardiaque à un effet du type atropinique sur le vague, bien que, par ailleurs, on n'observe pas d'effets de ce type sur les glandes salivaires ou la pupille (FOIDES ; PATON). HUGUENARD pense qu'il s'agit d'une prédominance du système sympathique, le Flaxédil à dose curarisante bloquant les synapses cholinergiques parasympathomatiques plus que les synapses sympathiques (DEPIERRE).

Les effets sur la tension artérielle sont moins prononcés : alors que le rythme est accéléré dans une proportion de 30 à 40 % au-dessus de 100 pulsations à la minute et atteignant souvent 140 à 160 pulsations. La tension ne subit qu'une élévation de 5 à 20 mm de mercure dans une proportion de cas très inférieure (SADOVL & BALLOT - DOUGHTY - FOIDES).

La Métubine et l'Auxopéran sont responsables d'une chute modérée de la tension artérielle à la suite de l'injec-

tion initiale. Aucun cas d'hypotension prolongée ou de collapsus cardio-vasculaire ne leur a été attribué.

Quant au décaméthonium, il ne semble avoir aucune action sur l'appareil cardio-vasculaire?

Le Mytolon paraît également ne provoquer aucune modification de l'électro-cardiogramme ni de la tension artérielle, mais il peut donner une bradycardie notable.

La succinyl-choline à dose unique est sans action sur la tension artérielle et le rythme cardiaque même pour des doses élevées. THESLEFF n'a observé aucune modification du pouls et de la tension pour des doses variant de 0,2 à 2 mg par Kg de poids corporel et MAYRHOFER, pour des doses de 200 mg en une injection. Par contre, lorsque la succinyl-choline est employée en perfusion continue et que de larges doses sont ainsi administrées pendant une durée prolongée, on observe généralement une augmentation progressive de la tension artérielle, associée à une légère accélération du pouls. Cette action, que nous avons déjà signalé, est attribué par BOVET & COLL. et GINZEL, KLUPP, et WERNER, à un effet nicotinique.

Action sur l'arbre bronchique

En dehors de leur action sur les muscles respiratoires, les curarisants à mode d'action compétitif ont une action sur les bronches . Cette action a fait l'objet de nombreuses études et les opinions des auteurs sont encore partagées à son sujet.

En dehors d'une fréquente hypersécrétion bronchique, il a été rapporté des cas de bronchospasmes déclanchés par la D-tubocurarine (HEWLER, LUCAS, PRESCOTT, GRAY, FORREGLER, DAVIES et LEWIS ; SIVADON, etc...).

S'agit-il d'un effet muscarinique ? C'est peu probable, en effet, nous avons vu qu'à dose curarisante, la D-tubocurarine bloquait les synapses ganglionnaires parasympathiques. Il ne peut non plus s'agir d'un bloc des synapses sympathiques qui a été invoqué par FELDBERG et BOVET car le sympathique n'est déprimé que par des doses beaucoup plus élevées (GUYTON & REEDER).

D'ailleurs les parasympathiques ne suppriment pas le bronchospasme (MONDIRI ; BOYLE) et les sympatominatiques ont une efficacité douteuse et fugace (FORREGLER). Etant donné que la plupart des bronchospasmes ont été observés chez des asthmatiques, de nombreux auteurs invoquent une action du type histaminique.

Nous rappellerons les expériences de LANDMESSER qui a provoqué, par la D-tubocurarine, un bronchospasme

de la bronche isolée et l'observe également in vivo chez l'animal. WEST a obtenu le même effet chez le cobaye et l'attribue également à une libération d'histamine. Cette opinion est défendue par COMROL et DRIPPS, ALAN, AUREP et BARSOON et de nombreux auteurs que nous avons cités à propos de l'action histaminogène de la D-tubocurarine.

Cependant, en contradiction avec cette opinion sur l'action spasmogène du curare sur les bronches, plusieurs auteurs, BENDA, MAROGER & PAILLAS, notamment ont mis en valeur une action bronchodilatatrice. De même BRUZZONE et CLOCATTO ont préconisé l'emploi du curare en aérosol dans le traitement de l'asthme, affirmant qu'à dose neurovégétative le curare avait une action bronchodilatatrice.

En présence de ces affirmations contradictoires, il n'est guère possible de conclure. En tout état de cause, il est préférable d'éviter l'emploi de la D-tubocurarine chez les asthmatiques et les sujets atteints de maladies allergiques. Il se peut que, sur la musculature bronchique, comme sur les autres muscles lisses, le curare ait une action directe et bronchodilatatrice, mais que, d'autre part, son action histaminogène puisse, chez des sujets sensibilisés, provoquer au contraire un spasme.

Dans le doute, on préférera donc utiliser la Métubine ou l'Auxopéran qui ont un pouvoir histaminogène moindre que la D-tubocurarine du fait de leur méthylation

et pour lesquels aucun accident de bronchospasme ni d'hyper-sécrétion n'ont été signalé, ou mieux un curare synthétique tel que le décaméthonium et la succinyl choline qui n'ont pas d'effet sur la musculature bronchique.

Quant au Mytolon, il est également doué d'une action histaminogène et son action muscarinique le fera prescrire chez les allergiques et les hypersécrétants.

Le Flaxédil possède une légère action histaminogène, le cinquième de la D-tubocurarine, ce qui le fera aussi contre-indiquer chez les asthmatiques, bien qu'aucune action histaminique n'ait été relatée à son actif.

Action sur l'appareil digestif

Cette action n'est manifeste que pour les curarisants du type D-tubocurarine et, dans ce cas encore, les opinions sur son mécanisme possible sont partagées.

L'ensemble des auteurs admet, avec GROSS et CULIEN, FERGUSON, qu'aux doses curarisantes, la D-tubocurarine et le Flaxédil ont une action inhibitrice sur le péristaltisme et le tonus intestinal. Aux doses infracurarisantes, au contraire, leur action serait excitante (LEVERETT; LABORIT ; HUGUENARD), ce qui s'expliquerait par une action muscarinique.

Quant au mécanisme de cette action inhibitrice MAUTNER et LUISADA, ainsi que les auteurs cités ci-dessus,

estiment qu'elle s'explique par le bloc des synapses cholinergiques parasympathiques. FRANK, GRAND-PIERRE et CULIEN lui-même admettent la possibilité d'une action directe du curare sur les muscles lisses ou les plexus intrapariétaux car ils ont observé la même action d'inhibition sur l'intestin isolé et après suppression de l'inervation extrinsèque.

Enfin, nous citerons l'opinion de ROCHA, SILVA et SCHIID qui pensent que cet effet peut s'expliquer par une libération d'histamine. Peut-être peut-on invoquer cette action histaminogène dans la survenue des hémorragies digestives provoquées expérimentalement pour des doses très élevées de curare, jamais atteintes en clinique (COLE).

L'action du curare sur le péristaltisme intestinal peut nécessiter, dans la période post-opératoire l'administration de prostigmine ; quelques cas d'ileus post-opératoires ont même été rapportés.

Signalons que cette action inhibitrice est, par ailleurs, contrebalancée par l'action inverse du cyclopropane et de la morphine (C. GRAY).

T A B L E A U I

Mode d'action	D- tu bo cu ra rine	Mé tu bi ne	Au xo pé ran	Fla xé dyl	Dé ca mé tho nium	Su cci nyl cho line	My to lon	Myo cai ne
	(1) Comp	(1) Comp.	(1) Comp.	(1) Comp.	(2) Dep.	(2) Dep.	(3) M.	(4) SNC
Action sur le système nerveux autonome	+	+	+	+	-	-	+	-
Action mus carinique	(5) +	+	+	+	-	(6) -	+	-
Action his taminogène	+	+	+	+	-	-	+	-
Action sur l'appareil cardio- vasculaire	(7)			(8)		(9)	(10)	
Action sur l'arbre bronchique	+	-	-	-	-	-	(11) +	-
Action sur le péris- taltisme intestinal	(12)	(12)	(12)	(12)	-	-	?	-

(1) Compétitif - (2) Dépolarisant - (3) Mixte - (4) Système nerveux Central corne antérieure moelle - (5) à dose faible - (6) Action nicotinique à dose forte - (7) hypotension modérée; pas d'action sur le pouls - (8) Tachycardie ; légère élévation de la tension artérielle - (9) légère hypertension à dose élevée - (10) Bradycardie ; toxicité très faible vis-à-vis du myocarde - (11) Excitante à faible dose ; inhibitrice à dose curarisante.

INDICATIONS

Contre - Indications

Le tableau précédent (1) résume l'ensemble des particularités propres aux divers curarisants que nous avons étudié et nous conduit à l'assignation de leurs indications respectives.

D- tubocourarine et Intocostrine

Leur durée d'action les fera préconiser pour les interventions d'une durée moyenne ou longue, nécessitant une curarisation profonde, soit :

- en chirurgie abdominale, pour toutes les interventions dépassant une demie-heure et notamment les interventions de chirurgie abdominale haute qui nécessitent la dépression des muscles intercostaux bas et même du diaphragme.

- en chirurgie thoracique ; c'est une indication majeure, la respiration contrôlée devant, dans certains cas, être maintenue plusieurs heures.

- en chirurgie orthopédique, pour les interventions de longue durée .

L'action de la D-tubocurarine sur l'appareil cardio-vasculaire impose, nous l'avons vu, certaines précautions, sous réserve desquelles ces curarisants sont sans danger chez les cardiaques ou les hypertendus. On devra seulement pratiquer un dosage prudent ; injecter lentement le curare, au besoin en fractionnant la dose initiale ou en la diluant afin d'éviter de provoquer, par une injection trop rapide et massive, une chute brusque de la tension artérielle.

Signalons aussi que, chez les obèses, l'action dépressive de la D-tubocurarine sur les muscles respiratoires est à redouter et que si on l'utilise néanmoins, il est prudent de ne pas injecter d'emblée une dose forte.

L'action anti-choc attribué à la D-tubocurarine du fait du bloc des synapses para-sympathiques la fera préférer pour toutes les interventions réputées choquantes, soit qu'elles intéressent de larges masses musculaires , soit qu'elles comportent un temps osseux important dans les interventions majeures sur la hanche, le fémur, en chirurgie orthopédique, soit qu'elles portent sur des zones particulièrement réflexogènes ou encore qu'elles nécessitent la pose prolongée d'un garrot.

Par contre, l'action histaminogène de la D-tubocurarine la fait contre-indiquer chez les asthmatiques et chez tous les sujets atteints d'une maladie allergique. On l'évitera également chez des malades présentant des lésions intestinales hémorragiques. Enfin, nous rappellerons que la

myasthénie grave constitue une contre-indication formelle et que le fait qu'il existe des cas de myasthénie latente a déterminé certains auteurs à pratiquer systématiquement un test de la sensibilité du sujet à l'injection d'une dose de 5 mg de D-tubocurarine avant son emploi pour une intervention chirurgicale.

Le biodure de Diméthyl éther

De D-tubocurarine ou Métubine ou Mécostrine

Cet agent ne diffère, nous l'avons vu, de la D-tubocurarine que par une action histaminogène moindre. On l'emploiera donc à la place de cette dernière chez les sujets asthmatiques ou atteints de maladies allergiques. Par ailleurs, ses indications et ses contre-indications sont les mêmes que celle de la D-tubocurarine. Sa durée d'action la fera choisir pour les interventions qui dépassent une heure.

Dans les autres cas, on remplacera la D-tubocurarine par l'Auxopéran.

L' Auxopéran

Ses propriétés sont analogues à celles de la Métubine et sa durée d'action n'est que de 20 à 25 minutes. Chez les malades qui présentent une hypersécrétion

bronchique, comme dans le cas d'asthme intriqué, de bronchites chroniques, on choisira de préférence l'Auxopéran car il n'entraîne pas d'hypersécrétion.

Le Flaxédil

Ses indications sont plus larges que celles de la D-tubocurarine. Ses effets myorésolvants étant plus étalés, il est d'un remaniement plus facile (Huguenard).

Son action sur les muscles de la face et du cou et sur les muscles abdominaux donne un aussi bon relâchement que celui qui est obtenu par la D-tubocurarine, mais il s'accompagne d'une dépression respiratoire moins marquée (FOIDES - WILSON - GORDON).

Le Flaxédil a donc tout son intérêt lorsqu'on désire profiter des propriétés du bloc du système nerveux autonome qu'il possède aussi, quoiqu'à un degré moindre que la D-tubocurarine (HUGUENARD) et d'un bon relâchement de la musculature squelettique, sans qu'il soit nécessaire de déprimer profondément la respiration.

Ainsi, le Flaxédil ne présentera pas tellement d'intérêt en chirurgie thoracique ou abdominale haute, ni dans les interventions sur la vésicule biliaire avec radio-manométrie, mais beaucoup plus en chirurgie abdominale courante, en chirurgie orthopédique. D'autre part, chez les sujets obèses, les emphysémateux, les malades porteurs d'une ascite chez lesquels il faut éviter de déprimer fortement la respiration sous peine d'être dans l'impossibilité de les

oxygéner efficacement, il offrira une plus grande sécurité que la D-tubocurarine. Pour les mêmes raisons, on l'utilisera de préférence chez les pulmonaires et surtout chez les porteurs de pneumothorax chez lesquels on doit éviter de pratiquer une respiration assistée.

Le Flaxédil, du fait de son action sur le rythme cardiaque est contre-indiqué chez tous les sujets sympathico-toniques, les basedowiens et aussi, par prudence chez tous les malades présentant une lésion cardiaque. Enfin, l'action histaminogène du Flaxédil, bien que plus faible que celle de la D-tubocurarine, fera éviter son emploi chez les asthmatiques et les sujets atteints d'une affection allergique.

Le Décaméthonium

Son emploi semble devoir être réservé pour des interventions de courte durée : bien que certains auteurs invoquant l'absence d'effets secondaires de ce curarisant, l'utilisent aussi en injections répétées, pour des interventions de longue durée. Nous croyons que, puisque nous possédons des curarisants à action longue sans effet histaminogène, l'emploi du Décaméthonium, pour des interventions qui dépassent 1/2 heure, n'est pas justifié. Ceci, d'autant plus que la décurarisation est très brusque et que la reprise brutale du tonus musculaire n'est pas facilement prévisible ce qui nécessite des réinjections très fréquentes pour maintenir la curarisation à un stade constant.

Par ailleurs, si l'on a pu dire autrefois que le Décaméthonium était sans effet cumulatif (HEWER ; ELIERKER ; PATON) ; plus récemment, GRAY, VETTEN, NICHOLSON, FOIDES, HARRIS et DRIPPS ont rapporté des cas d'action prolongée du Décaméthonium à la suite d'une dose de réinjection à la fin de l'intervention, sans qu'il soit possible d'en expliquer la cause.

Nous avons vu, par ailleurs, que le Décaméthonium n'avait pas d'antidote utilisable en pratique ; c'est une raison de plus pour ne le réserver qu'aux interventions de courte durée qui ne nécessitent une administration unique, par exemple :

- soit la chirurgie abdominale mineure :

- appendicite,
- hernie,

- soit pour des interventions d'orthopédie, telles que la réduction de fractures ou de luxations.

L'électro-choc fut une bonne indication pour l'emploi du Décaméthonium, aussi longtemps qu'on ne possédait pas de curarisant à action plus fugace.

Ainsi, le Décaméthonium est essentiellement indiqué pour des interventions de courte durée. Toutefois, dans les cas où les curares à mode d'action compétitive sont formellement contre-indiqués, c'est à dire essentiellement chez les myasthéniques, on peut l'utiliser pour tous les types d'intervention en sachant qu'il faut pratiquer alors des réinjections

répétées à très peu d'intervalle.

La Succinyl- choline

Ce curarisant nous paraît présenter un intérêt considérable ; car, non seulement il est dépourvu d'actions secondaires, mais il est éminemment contrôlable dans la durée de son action curarisante. Si l'on accepte ces deux modes d'administration par injection unique ou en perfusion continue goutte à goutte, ses indications sont très étendues.

En effet, la caractéristique de la succinyl choline est sa durée d'action, en rapport direct avec la dose injectée, très brève et ne dépassant pas 8 à 15 minutes environ. Donc, une administration par injection unique limite son emploi à des interventions très courtes telles que :

- en orthopédie : réduction de fractures ou de luxations
- en chirurgie abdominale : fermeture de la paroi
radiomanométrie,
- en psychiâtrie : électro-choc
- endoscopies
- intubation orotrachéale ; soit pour une intervention de très brève durée, soit pour une intervention qui ne demande pas, par la suite, de relâchement musculaire : ophtalmogic, otorhinio-laryngologie, neuro-chirurgie,
- soit enfin pour faire céder un laryngo-spasme. On sait, en effet, que la succinyl choline a une action particulièrement efficace sur les muscles de la tête et du cou et provoque une large abduction des cordes vocales, permet-

tant une intubation facile.

Si l'on désire utiliser la succinyl-choline pour des interventions de longue durée, les injections fractionnées ne sont pas à conseiller : la curarisation ainsi obtenue est irrégulière. La paralysie musculaire très intense après chaque réinjection est rapidement suivie de la reprise du tonus musculaire. Il est donc préférable d'employer la méthode d'administration par perfusion continue qui permet d'obtenir une curarisation régulière contrôlable : la seule modification de la vitesse d'écoulement de la perfusion permettant d'approfondir progressivement ou de diminuer au contraire la profondeur du relâchement suivant les besoins du chirurgien ("controlled relaxation"). On peut ainsi obtenir un excellent relâchement sur le même plan, tout en réglant le degré de dépression respiratoire, ce qui serait impossible avec des injections fractionnées.

Tous les auteurs qui emploient cette technique insistent sur cette contrôlabilité de la profondeur de la curarisation. Toutefois, cette méthode présente l'inconvénient d'aboutir à l'administration de doses souvent considérables de succinyl-choline. En principe, l'absence de toxicité et la destruction rapide de ce produit fait de ceci un inconvénient mineur. Signalons toutefois qu'on constate fréquemment une élévation progressive de la tension artérielle en cas d'administration prolongée. Aussi, est-il préférable de réserver l'emploi de cette méthode soit pour des interventions d'une durée moyenne, et en l'évitant chez des sujets hypertendus, soit lorsque des indications très précises imposeront le choix de

la succinyl-choline. C'est le cas des sujets atteints d'insuffisance rénale, puisqu'elle n'est pas éliminée par le rein, soit chez les myasthéniques chez lesquels son action curarisante ne diffère pas de celle que l'on observe chez des sujets normaux.

Nous avons déjà indiqué que des cas d'action prolongée de la succinyl-choline ont été signalés chez des sujets très anémiés et chez des malades atteints de maladies chroniques, notamment d'affections pulmonaires. Chez de tels sujets, on évitera l'emploi de la succinyl-choline ou on y associera des transfusions de sang frais pré ou opératoires afin d'augmenter leur taux de cholinestérase plasmatique dont l'abaissement est responsable d'une destruction anormalement lente de la succinyl-choline.

Le Mytolon

En raison de son action relativement longue, HARWOOD, CATTANEO, FOLDES conseillent l'emploi du Mytolon dans les interventions de longue durée en chirurgie majeure. Il serait particulièrement indiqué en chirurgie cardiaque, du fait de son absence d'effets cardio-vasculaires (HOPPE HUNTER, JOHN DUNDEE). Mais il ne peut être administré sous anesthésie aussi légère que la D-tubocurarine et son action est de 40' seulement s'il est associé à l'éther.

Il est par contre, contre-indiqué en chirurgie pulmonaire et chez tous les sujets hypersécrétants du fait de son action muscarinique prononcée qui, de toute

manière, rend l'administration pré-opératoire d'un vagolytique nécessaire. Par ailleurs, des indications et contre-indications du Mytolon sont celles de la D-tubocurarine, car il possède des propriétés myorésolvantes analogues et également une légère action histaminogène.

La Myanésin ou Relaxar

Cet agent, dont le point d'attaque est la corne antérieure de la moelle est abandonné à l'heure actuelle. Il présente, en effet, les graves inconvénients suivants :

- action hémolytique, responsable de complications rénales, pouvant entraîner la mort par urémie,
- thrombose veineuse locale,
- sommeil post-opératoire très prolongé, non compensé par une diminution des doses d'anesthésiques et enfin ses effets myorésolvants sont inconstants (PUGH et LENDERBY ; HEWER et WOOLHER ; STEPHEN ; HUNTER....)

La Myocaïn

De formule voisine, préconisée par les auteurs allemands et italiens, elle ne présenterait pas ces désavantages.

GLICHA, GINZEL & COLL. estiment que la Myocaïn donne un excellent relâchement abdominal, sans effort secondaire indésirable, sans action dépressive sur la respiration,

sans effets sur le système cardio-vasculaire et sans action histaminogène. Ils l'emploient notamment pour les interventions portant sur la région abdominale basse et sur le petit bassin. Mais leur opinion favorable n'est pas partagée par tous les auteurs et, en fait, la Myocaïn est très peu employée pour des curarisations chirurgicales (KLERN).

T A B L E A U
DES INDICATIONS & CONTRE INDICATIONS
(K E R N)

	INDICATIONS	CONTRE-INDICATIONS
<u>D-tubocurarine</u>	Opération de chirurgie majeure d'une durée supérieure à 1 heure - Opérations choquantes	Myasthénie -allergie asthme - Opérations de courte durée
<u>Métubine</u>	Opérations de chirurgie majeure chez les allergiques -asthmiques	Myasthénie - Opération de courte durée
<u>AuroPéran</u>	Opérations de durée moyenne	Myasthénie
<u>Flaxédil</u>	Opérations de durée moyenne ou longue en chirurgie abdominale ou orthopédique	Myasthénie-allergie asthme - cardiopathie thyrotoxicoses - Chirurgie thoracique sympathocotonie
<u>Décaméthonium</u>	Opération d'une durée inférieure à 30' - Réduction de fracture luxation - endoscopie appendicectomie - Kellectomie	Opération de longue durée
<u>Succinyl choline</u>	Interventions de courte durée - Réduction de fracture - luxation Intubation - Electrochoc - Fermeture du péritoine Radiomanométrie	
<u>Mytolon</u>	Intervention de longue durée- (perfusion continue) Chez les insuffisants rénaux-Asthmatiques- Myasthéniques allergiques	Affections pulmonaires chroniques Anémie Interventions de longue durée chez les hypertendus -
<u>Myocaïn</u>	Indications essentiellement médicales & psychiatriques - Chirurgie abdominale basse suivant auteurs allemands	

POSOLOGIE

Nous ne saurions assez souligner qu'il est impossible d'établir des doses standard ni des doses limites dans la posologie des curarisants.

Nous rappellerons donc quels sont les facteurs essentiels sur lesquels se base l'appréciation des doses à administrer (DUNDEE)

L'état général du malade, et surtout l'état de sa musculature squelettique, interviennent en premier lieu. Le mode d'action des curarisants permet de comprendre que les doses nécessaires sont, en effet, essentiellement conditionnées par le nombre de jonctions neuromusculaires que possède le sujet.

Ainsi le poids du malade auquel certains se réfèrent n'est pas un critère suffisant et ne doit pas servir de base unique au calcul de la dose de curarisant à administrer. A poids égal, la posologie du curare ne doit pas être la même s'il s'agit d'un obèse ou d'un sujet musclé : le premier risque d'être gravement déprimé pour une dose qui sera, au contraire, tout à fait insuffisante pour le second.

L'âge du malade doit aussi être considéré, mais ici encore les variations de sensibilité selon l'âge vis-à-vis des curarisants ne sont pas aussi grandes que celles observées vis-à-vis des barbituriques. Notons que, chez le vieillard dont le taux de cholinestérase est diminué, la sensibilité vis-à-vis des curarisants à mode d'action compétitive est souvent moindre que celle de l'adulte, toute proportion gardée, et, inversement, sa sensibilité au "curare like" est plus grande (DURRANS)

Enfin, il faut tenir compte du type de l'intervention qui conditionne la durée et l'intensité du relâchement musculaire à obtenir et, comme toujours en médecine, des variations de la sensibilité individuelle.

Nous donnerons donc seulement le tableau des doses équivalentes.

D-tubocurarine.....	15 mg
Métubine, Mécostrine	15 mg à 7,5 mg
Auxopéran	10 mg
Flaxédil	75 mg à 80 mg
Décaméthonium, Eulissin	3 mg à 4 mg
Succinyl-choline, Celocurine, Lysténon ...	20 mg à 60 mg
Mytolon	12 mg
Myocaïne, Myanésin	1 g.

C O N C L U S I O N

Sous le dénominateur commun de curares ou curarisants, de nombreux produits ont été présentés au cours de ces dernières années. Ils ont entre eux des différences considérables et ne sont nullement interchangeables, les plus couramment employés à l'heure actuelle en anesthésiologie sont :

- les curarisants naturels, type D-tubocurarine et leurs dérivés méthylés : Métubine et Auxopéran,
- les curarisants synthétiques : Flaxédil et Lécaméthonium, succinyl-choline et Mytolon, ainsi que la Myanésin et la Myocaïn.

Ils ont été étudiés en ce qui concerne :

- leur mode d'action et leurs effets myorésolvants
- leur catabolisme,
- leur action sur les divers organes,
- leur antagonismes,
- leur posologie.

La confrontation des données théoriques et expérimentales tirées d'une biographie abondante d'une part, et de l'expérience de la clinique chirurgicale orthopédique

et réparatrice d'autre part, celle ci portant sur 1000 curarisations par an en moyenne, depuis 1946, a permis de préciser les indications et contre-indications de chacun de ces médicaments. Elles sont résumées dans les tableaux
1 - 2 - 3 -

Les sources bibliographiques ont été précisées avec soin.

Vu, le doyen :

B I N E T

Vu, le Président de Thèse ;

MOULONGUET

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

- ADAMSON ; DC KINSMAN. FM
Anesthésia - July 1952 - PP. 166
- ALAN M. ; ANREP GV ; BARSOUM GS. & COLL.
I. Physiol. 1939 ç5 - 148
- AVER J. ; MELTZER SJ.
I. Pharma. et Exp. Théra. 1934 ; 5 - 521 14
- BAILLEY PJ ; FRANK J. ; MURPHY FJ.
Anesthesiology 1951 - 1 - 63
- BARLOW RB. ; ING HR.
Brit. I. Phys. 1948 298
- BARNETT FB. ; MALLINSON
Proc. Roy. Soc. Med. 1948 (sept) XLI ç - 593
- BARROW DW.
Brit. Med. J. ; 1952 - 2 - 833
- BARRY CT. ; STRATON J. ; SUTHERLAND AR.
Lancet 1951 - 507 (mars)
- BENDA R. ; MAROGLER ; PAILLAS
Semaine des Hôpitaux - 1948 - 2 - 140
- BENETT A.E.
IAMA - 1940 - 114 - 322
- BLEGLER FM. ; BRADLEY N.
Brit. I. Pharma 1946 - 1 - 265

- BERNARD C.
Bull. Gen. Thérap. 1865 - 69 - 23
- BOURGOIS - GAVARDIN M.
Med. Can. 1949 - 78 1164
- BOURNE JG. ; COLLIER HJ ; SOMERS GF.
Lancet 1952
- BOVET D. ; DEPIERRE F. ; DELESTRANGE Y.
C.R. Ac.Sc. Paris - 1947 - 225 - 74
- BOVET D. - BOVET ; NITTI F. & COLI.
Rend. Ist. it. Sup. di Sanita - 1947 12
- BOVET D. & COLI.
CR. Ac. Sc. Paris -1946 - 223-597
- BRANCADORO O.
G. It. An. 1949 - 4 - 317
- BROWN GL.; DALE EH. ; FLIDBERG W.
I. Physiol. 1936 - 87 - 395
- BRENA S. ; BENEDETTO V.
Minerva An. 1953 1-5
- BRUCKE H.;GINZELKH.; KLUPPH. & COLI.
Wien - Klini - Woch. 1951 63 - 464
- BRUCKE H. ; MULLER I. ; PASSLER H.
Der anaesthésist - 1952 - 1-3 - 82
- BRUCKE H.
An analgésie - Dec. 1951 VII - 4
- BRUZZONE - CIOCATTO
G. It. an. 1949 - 4 - 321
- BURSTEIN C. ; JACKSON A. & COLI.
Anesthesiology - 1950 - 409
- BURKE JC. ; LINEGAR CR. ; FRANK MN ; MAC INTYRE
Anesthesiology;1948 - 9 - 251
- BUTTLE GAH - ZAIMIS E.
I. Pharm. - 1949 - 1 - 991
- CASTILLO JC. ; DEBEER EJ.
I. Pharm.et Exp. Thérap. 1950 - 99 - 458
- CAVALLI
G. It. an. 1950 - 2 - 162

CHEYMOL I.

Actual Pharm. 1ère série 1949

CILR JF. ; TANCHE M.

Anesth. Analgésie - 1953 3. X - 356

CIENDON RT. ; PENFOLD JO.

Lancet - 1949 - 257 - 987

COLLIER HO.

Brit. Med. I. - 1950 - 1 - 1294

COLLIER HO. & COLI.

Nature 1948 - 817

DALE HH.

Lancet 1936 - 32-229

DALE HH. ; FEIDBERG W ; VOGT M.

I. Phys. 1936 ; 86 - 353

DAVIES ; LEWIS

Lancet 1949 ; 1 - 775

DELCOURT A.

Cec. J; Belg. - 1950 - 540

DE MARTINI I. ; RANDALL LO. ; HAGANE E.

Anesthésiologie - 1951 - 12 - 777

DEPIERRE

C. R. ac. Sc. 1947 ; 225 - 956

DONOJAN JF.

Lancet 1947 1- 634

DOS SANTOS C. ; LOPES ; GUARLES

G. Med. Port. II - 1950 - 3 - 21

DOUGHTY AG.

Lancet 1950 - 1 899

DUNDEE IW.

Brit. I. an. 1954 - 25 - 175

DUNDEE IW. ; GRAY TC.

Lancet 1951 ; 1 - 1 015

DURRANS SF.

Lancet 1952 - 2 - 539

DURRANS SF.

LCCLES IG. ; KATZ B. ; KUFFLER SW.

I Neur. Phys. 1941

ELLERWER A.R.

Brit. Med. I; 1950 - 12 - 398

ENRIA G ; GIOCATTO E.

G - It. an. 1948 ; 1 - 28

EVANS FT ; GRAY PWS ; LEHMAN H. ; SIIK E.

Brit. Med. I. - 1953 ; 1 - 136
Anesthesia ; 1953 ; 8 - 104

EVANS FT. & COLL.

Lancet 1952 - 4 - 684
" " 1 - 1 229

FAIRLEY H.B.

Brit. Med. I. ; 1950 ; 986

FALTIS F. & COLL.

an. de chi ; 1932 ; 497 - 69

FATT P. ; KATZ B.

I. of Physiol. 1952 ; 118 - 73

FEIDBERG W.

I. Physiol. 1945 - 103 - 367
BMJ ; 1951 ; 1 - 967

FERGUSON J.

Anesth osiology - 1952 - 13 - 615

FOILES FF. ; MACHAS JS.

Anesthesiology ; 1951 ; 3-366

FOILES FF. ; GREEN R.

Lancet 1952 - 2 - 245

FORREGER R.

Presse Medicale - 1950 - 58 - 42 - 775

FOSTER

The analyst - 1947 72-32

FRANCK H. ; HELMER ; MOZER

Der anaesthésist 1952 ; 1-4 - 105

FRANCK KC. ; GRAND PIERRE R. ; ARNOULD P.

C. Roy. Biol. 1949 14-4-9

FRANKIS T. ; EVANS MI. ; GRAY SPW

Anasthésia 1953 - 8 12 - 104

GELATO D.

Reforma Médica - 1950 -v6 - 162

GINZEL KH. ; LEUPOLD H. ; WEIS W.

Wien Med. Wschr. 1949 - 99 - 299

GINZEL KH. ; KLUPP H. ; WERNER RG.

Wien - Klin. - Wschr. 1952 11 - 190

Arch. Exp. Path. 1951 : 213 - 453

87 - 351

Expériencia 1951 ; 7-72

GINZEL KH.

Subsidia Médica - 1949 - II (Dec.)

GLYCHA F.

DER anaesthésist ; 1952 Aug. 1-3-80

GLICK DJ.

(se rapporter à la fin de la bibliographie)

Brit. Biol. Chem. 1941 - 137 - 357

GOULD

Brit. Med. J. 1952 - 1 - 440

HOBSON IA. ; PRESCOTT F.

Lancet - 1949 ; 1 - 819

HOIZER H.

WIEN Med. Wschr. ; 1952 - 102 - 6 - 112

HOPPE IO.

Curr; Res. an. Analg. Sept. 1951 - 262

An. Analg X - 1952

HOUGS N. ; POULSEN H. & COLL.

2è Cong. Scand. Soc. An. 1952 - 26
Lancet - 1952 - 26 juillet 199

HOWELL ; JONES

Brit. Med. I. 1951 - 1 189

HUGUENARD

Brux. Med. I - 1949 - 39 - 2 059

HUNTER AR.

- Anesthesia - 1952 - 7 - 31 - 134
- Brit. J. An. 1950 - 22 - 4 oct.
- Brit. Med. J. 1953 - Mars - 21 - 60
" " 1952 3 - 175

IMPERATTI & COLL.

G. It. Chir. - 1948 - 4 - 708

KAY

Lancet 1952 - 26 juillet 199

KELLY AR. ; SCHIDMAN F.L.

I. Ph. exp. Thérap. 1949 - 97 - 292

KERN. E.

Le curare
An. Analgésie - VII - 2 avril 1950
Cahiers d'anesthésie.
Cours de la Faculté

KING J.

I. Chem. Soc. 1935 - 1 381
1947 - 936

MARTINETTO

G. It. an. 1949 - IV - 334

MAUTNER H. ; LUISALA A.

Brit. Med I. 1941 - 72 - 386

MAYRHOFER O.K.

Der Anaesthésist 1952 - 1 - 1 - 9

Brit. Med. J. 1952 - 1 - 1 332
Wien - Klin. Wochschr. 1951 - 47 - 885

MERLE D' AUBIGNE R. ; KERN E.

Semaine des hôpitaux 1948 - 2 - Sept. 66
Mem. ac. Chis. 1948 T. 74 - 7

MUSCHIN W. Wien R. ; MASON DFI ; LANGSTON GT.
Lancet 1949 1- 726

NANCY S ; BUTT G.

BRIT. J. an. 1952 - 24 - 245

ORGANE G. ; PATON WDM ; ZAIMIS E.
Lancet - 1949 - 1 - 21

ORGANE G.

Lancet - 1949 - 1 - 773

Lancet 1949 - 1 - 21
1950 - 2 - 568
Nature 1948 - 161 - 718
Brit. I. Pharm. 1949 - 4 - 381

PATON WDM

Anesthésia - July 1953 - 3 - 3

PELIKANEW ; SADOVE ; UNNA

I. Pharm. 1950 ; 98 - 25

PERLSTEN MA. ; WEINGLIASS

An. J. Dis. Chil. 1944 ; 67-366

PEZZVOLI G. ; MONTORSI

G. It. an. Analg. 1948 ; 1 - 14

PRESCOTT F. ; ORGANE G. ; ROWBOTHAM S.

Lancet 1946 ; 2-8

PRESCOTT F.

Proc. Roy. Soc. Med. 1947 - 40 - 593

PUGH JL ; ENDERBY GIL.

Lancet 1947 ; II; 387

RAISON N.

Thèse 1952

RICHARDS SM. ; YOUNGMANN

Brit. Med. J. 1952 - 21 Juin 1934

RICHARDSON AT. ; CHURCHILL ; DAVIDSON C.

Proc. Roy. Soc. Med. 1952 ; 45-179

RIZZI R. RICCI C.

G. It. Au. ; Nov. 1952 - 732

ROBERTS FW

S. Afr. Med. J. 1952 ; 26-636

ROCHA C. ; SILVA M. SCHILL O.

Brit. Phys. 1949 ; 109-448

ROELLA C. ; BORTULEZZI E.

Min. An. 1953 ; 5-127

SADOVE ; NELSON

Curr. Res. An. Analg. 1951- 221

SADOVE M.S. ; BALOGOT

Anesthésiology 1952 ; 12-437

SALIM G. REMES I.

Wien Klin. Wschr. 1952 ; 5-88

SCURR CL.

Brit. J. An. 1951 ; 2-23-116
1950 ; 12-1311

SELICK BA.

Lancet 1950 ; II 823

STEFAN L.

Wien Med. Wschr. 1952 ; 102-5-94

STOELTING V. & COLL.

Proc. Soc. Exp. Biol. 1948 - 69 - 565

STOELTING V. ; GRAF P. ; VILIRA Z.

An. Analgy - 1949 June 130

STUART C. ; CULLEN

Surgery 1946 - 20 - 2 - 200

1945 - 18 - 1 - 45

Anesthésiology 1944 - 5 - 2 - 166

SWANSON Sca.

I. Lab. Clin. Med. 1949 - 34 - 4 - 516

SWERDLOW MM ; REID JE. ; NEILL DW.

Lancet 1952 ; 2-1231

THESLEFF S.

Acta Physiologica Scand. Vol. 27 - Supplum
99 - 1952

Congrès Stockholm 1952 - 19

UNNA AK. ; PELIKAN EW. & COLL

I. Pharm. 1950 - 98- 318 ; 100-201

VAN DEN OOSTENDE A.

Arch. Int. Pharm. Therap. 1948 - 75 - 419

VETTEN KB ; BICHOLSON JC.

Anesthésia 1950 ; 5 - 175

VON DARDEL O.

NORD Med. 1951 ; 76 - 1 308

WEST R.

Arch. Inter. Pharm. 1937 - 56 - 81

WILSON G. ; GORDON HF.

Lancet II - 1949 - 504

Brit. Med. J. 1950 - 1 - 1 296

WITTAKER VP. WIJESUNDRA S.

Brit ch. J. 1952 ; 52 - 475

GRAY A. J.

Lancet 1950 - 11 février - 253

GRAY CT. ; MALTON

Brit. Med. I - 1948 - 24 - 784

GRIFFITH HR.

An. Analgy - 1952 ; IX
Anesthésiology - 1947 - 3 - 418
Can. Med. As. I. 1945 ; 391 - 52
1944 ; 144-50
Lancet 1945 - 21 74
Anesthésiology ; 1942 ; 3-418

GREEN R.

Anesthésia - 1953 - 8-1-52

GROSS EG. ; CULIEN S.

1. Pharm. et Exp. Thérap. 1943

GROSS EG. ; HOLADAY ; HARVEY

Lancet - 1949 - 1 - 816

HALL LW. ; LEHMAN H. ; SILK E.

Brit. Med. I; 1953 ; 1-17

HARPER A.K.

Brit. Med. T. 1952 - 866

HARROUN PL. FISCHER LV.

Surgery Gyn. Obst. 1949 ; 89-73

HARVEY E. ; FRANK S.

Lancet 1951 ; Aug. 9-290

HESSELSWERDT LW ; RUSH I AM. ; CULIEN
Anesthesiology 1951 - 1-14

HEWER H. ; LUCAS B. ; PRESCOTT ; ROBOTHAM S.
Lancet 1949 ; 1-819

HEWER CL.

Brit. Med. I. 1952 -1 - 972

HEYMANS C. Expériencia - 1946 - 453 - 11

